

ART UND BEHANDLUNGSERFOLG
DER MALIGNEN PRIMÄREN KNOCHENTUMOREN

Brigitte Wezel

1964

ART UND BEHANDLUNGSERFOLG
DER MALIGNEN PRIMÄREN KNOCHENTUMOREN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Brigitte Wezel
aus München

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. S. KARNBAUM
Mitberichterstatter: Professor Dr. R. ZENKER
Dekan: Professor Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 13.10.1964



First Year Houghton Library

Second Year The present catalog, however, is

1. Original Series

1) History of the Houghton

2) List of Houghton's holdings

3) History of the Houghton

4) List

5) History

6) History

7) History

8) History

9) History

10) History

MEINEN LIEBEN ELTERN
UND MEINEM BRUDER
GEWIDMET

2. Periodicals

1) History of the Houghton

2) List of Houghton's holdings

3) History of the Houghton

4) List

5) History

6) History

7) History

8) History

9) History and Progress

3. Manuscripts

1) History of the Houghton

2) List of Houghton's holdings

3) History of the Houghton

4) List

5) History

6) History

7) History

8) History

9) History and Progress

Erster Teil: Historischer Rückblick

7

Zweiter Teil: Die primären malignen Knochentumoren

I. Osteogenes Sarkom

1) Häufigkeit des Vorkommens	12
2) Alter und Geschlechtsverteilung	12
3) Verteilung im Skelett	14
4) Klinik	16
5) Röntgenbild	18
6) Makroskopie	20
7) Histologie	20
8) Histogenese	22
9) Therapie	24
10) Prognose	28

II. Fibrosarkom

1) Häufigkeit des Vorkommens	32
2) Alter und Geschlechtsverteilung	32
3) Verteilung im Skelett	32
4) Klinik	32
5) Röntgenbild	33
6) Makroskopie	33
7) Histologie	34
8) Histogenese	34
9) Therapie und Prognose	34

III. Chondrosarkom

1) Häufigkeit des Vorkommens	35
2) Alter und Geschlechtsverteilung	36
3) Verteilung im Skelett	37
4) Klinik	38
5) Röntgenbild	39
6) Makroskopie	40
7) Histologie	40
8) Histogenese	41
9) Therapie und Prognose	41

IV. Ewingsarkom

1) Häufigkeit des Vorkommens	44
2) Alter und Geschlechtsverteilung	44
3) Verteilung im Skelett	46
4) Klinik	47
5) Röntgenbild	48
6) Makroskopie	49
7) Histologie	49
8) Histogenese	50
9) Therapie	52
10) Prognose	55
11) Differentialdiagnose:	56
Ewingsarkom oder Reticulumzellsarkom	56

V. Reticulumzellsarkom

1) Häufigkeit des Vorkommens	58
2) Alter und Geschlechtsverteilung	58
3) Verteilung im Skelett	58
4) Klinik	59
5) Röntgenbild	60
6) Makroskopie	61
7) Histologie	61
8) Histogenese	62
9) Therapie	63
10) Prognose	63

Dritter Teil:	Diskussion	66
---------------	------------	----

E R S T E R T E I L :

HISTORISCHER RÜCKBLICK

Beherrscht wurde die klinische Vorstellung zunächst durch eine ziemlich allgemein gehaltene Zweiteilung, die sich auf die Myeloidtumoren Pagets und auf die ossifizierenden Knochensarkome VIRCHOWs beschränkte. VIRCHOW prägte den Begriff des Osteoidchondroms. Damit faßte er einen Teil "des bösartigen Osteoids" von J. H. MÜLLER und des "Osteoidkrebses" anderer Autoren zusammen. Vom Osteoidchondrom trennte er das Osteoidsarkom ab.

Nach den Ausführungen BORSTs in seiner 'Lehre von den Geschwülsten' vom Jahre 1902 werden Sarkome vom Rund-, Spindel- und Riesenzelltyp 'Osteosarkome' besser 'osteoma sarcomatosum' genannt. Daneben beschreibt BORST die Chondrosarkome, "bei denen es nichts ungewöhnliches ist, daß sie sich in schon bestehenden Chondromen entwickeln".

RIBBERT unterscheidet die vom Knochen ausgehenden Osteosarkome, zu denen er auch die Riesenzelltumoren zählt und die vom Knochenmark ausgehenden myelogenen Sarkome. Erstere trennt er wieder in zentrale und periphere Sarkome. Bei den peripheren Sarkomen bezweifelt RIBBERT den periostalen Ursprung, der nicht mit voller Sicherheit nachgewiesen werden kann.

COENEN; TROELL; HELLNER; KONJETZNY haben die Einteilung in myelogene und periostale Sarkome abgelehnt.

OBERNDORFER hat sich 1932 in mehr allgemein gehaltener Betrachtung mit den Sarkomen, darunter aber besonders mit den Knochensarkomen auseinandergesetzt. Er vertritt hier die Auffassung, daß das Sarkom eine bösartige, nicht systemartig auftretende Geschwulst mesenchymalen Ursprungs sei, bei der eine scharfe Unterscheidung zwischen Stroma und Geschwulstgewebe entweder nicht vorliegt oder das Stroma ein Produkt der Geschwulstzelle selbst ist.

Die Einteilungsversuche von VIRCHOW wie auch die späteren von RIBBERT, die sich vorwiegend an den makroskopischen Befund des Tumors hielten, mußten aber fallen gelassen werden, weil die Frage nach der Histogenese unbeantwortet blieben.

Das unter Leitung von BLOODGOOD und CODEMAN und EWING 1920 ins Leben gerufene 'Bone Registry of the American College of Surgeons' das sämtliche in den USA beobachteten Knochengeschwülste bearbeitet, bot durch großzügige Zusammenarbeit von Chirurgen, Röntgenologen und Pathologen der Forschung neue Möglichkeiten. CODMAN hatte eine vorläufige Nomenklatur aufgestellt.

EWING unterschied 1922 nach histogenetischen Gesichtspunkten 'osteogene' und 'myelogene' Sarkome. Er hatte den Begriff 'osteogenes Sarkom' aufgestellt und 1921 zunächst unter der Bezeichnung 'diffuses Endotheliom des Knochens' eine besondere Form bösartiger Knochentumoren beschrieben. Früher wurde es in Deutschland 'Rundzellsarkom' benannt, heute liest man es im Schriftum meist unter dem Begriff 'Ewing Tumor' oder 'Ewingsarkom'.

Die weitere Aufgliederung geschah nach der Histologie, wobei die früher zu den myelogenen Sarkomen gezählte große Gruppe der gutartigen Riesenzelltumoren, deren nichtsarkomatöses Verhalten schon DYPYTREN, NELATON, VIRCHOW und GROSS, vor allem aber KONJETZNY, BLOODGOOD, v. ALBERTINI, GESCHICKTER und COPELAND erkannt hatten, streng von den Sarkomen getrennt wurde.

Im Jahre 1922 stellte dann EWING folgende Einteilung auf:

Osteome	{ spongiöse elfenbeinern	
Chondrome	{ reine Chondrome Chondromyxome Myxome	kapsulär periostal zentral
Angiome	kavernös	
Endotheliom	{ Angioendotheliom solitär diffuses Endotheliom multiple	
gutartige zentr. Riesenzelltumoren und ihre Varianten	{ 1. Knochenzysten 2. Riesenzelltumoren 3. Xanthosarkome 4. Myxosarkome (gutartig)	
osteogenes Sarkom	{ periostal (extra periostal) solid medullär und subperiostal teleangiektatisch sklerosierend	
Myelome	{ Plasmazellmyelome lymphozytische Myelome myelozytische Myelome erythroplastische Myelome	

Im Jahre 1925 wurde vom 'Bone Registry' unter CODMAN eine neue Einteilung veröffentlicht. Diese enthielt gegenüber denjenigen von EWING die Einschränkung durch die Herausnahme des 'periostalen' Sarkoms aus der osteogenen Sarkomgruppe:

a) periostales Fibrosarkom

b) osteogenes Sarkom

{ medullär
subperiostal
sklerosierend
teleangiektatisch
undifferenziert

Das periostale Fibrosarkom wurde als ein nicht aus dem Knochengewebe hervorgehender Tumor bezeichnet. Es wurde angenommen, daß es primär aus dem Periost und aus der Faszie hervorging.

Das osteogene Sarkom wurde nach dem Ursprung in medullär und subperiostal und in sklerosierend, teleangiektatisch und undifferenziert unterteilt.

Im Jahre 1932 machten SABRAZÈS-JEANNENEY und MATHEY-CORNAT die Einteilung der Varianten des 'Osteogenen Sarkoms'.

Maligne Knochentumoren:

- a) osteogenes Sarkom
- b) Myxosarkom
- c) medulläres Fibrosarkom
- d) Chondrosarkom
- e) sklerosierendes Sarkom

Als das wirkliche 'Osteosarkom' wurde das osteogene Sarkom bezeichnet, das Osteoidbildner und Knochenbildner ist.

Eine große, zusammenfassende Arbeit über die Knochengeschwülste veröffentlichten 1931 GESCHICKTER und COPELAND. Darin stellten sie die Histologie gegenüber den klinischen Beobachtungen und den Röntgenbefunden in den Vordergrund, um die Natur der verschiedenen Tumoren zu erfassen. Insbesondere hatten sie auch die entsprechenden embryonalen Gewebe in ihrer Entwicklung studiert und führten die Einteilung der Knochengeschwülste vor allem auf Grund eines Vergleiches durch, in dem sie normales embryonales und reifes Gewebe den Gewebsbildern des Tumors gegenüberstellten.

Klassifikation nach GESCHICKTER und COPELAND

Tumoren, die in Beziehung zur Knochenbildung stehen:

A. Tumore, die vom praekartilaginären Bindegewebe abzuleiten sind.

- 1) Osteochondrosarkom
- 2) Chondrome und gutartige Chondromyxome
- 3) primäre Chondromyxosarkom
- 4) sekundäres Chondromyxosarkom
- 5) osteoplastisches osteogenes Sarkom

B. Tumore, die in Beziehung zum folgenden kartilaginären Wachstum stehen:

- 1) chondroplastisches Sarkom
- 2) osteolytisch osteogenes Sarkom
- 3) Knochenzyste und Osteitis fibrosa
- 4) gutartiger Riesenzelltumor

C. Tumor nichtossären Ursprungs:

- 1) primäres Lymphom des Knochens (Ewingsches endotheliales Myelom)
- 2) multiples Myelom
- 3) metastatisches Karzinom
- 4) Fibrosarkom und neurogenes Sarkom

Die Einteilung von GESCHICKTER und COPELAND ist heute noch von Bedeutung.

SCHINZ und UEHLINGER stellten in Anlehnung an NOVE-JOSSERAND, TAVERNIER und BABOK nach röntgenologischen Gesichtspunkten eine andere Einteilung auf. Nach ihnen ist der Hauptunterschied zwischen osteogenem Sarkom und den anderen bösartigen Knochen- und Knochenmarksgeschwülsten die Ausdifferenzierung von Interzellulärsubstanzen, die bei den ersteren nie fehlt. Es handelt sich um hyaline, osteoide, knorpelige, schleimige oder knöcherne Massen, meist in netzartiger Anordnung:

1) Vorwiegend osteolytisches osteogenes Sarkom ohne starke Knochen deformierung (Osteosarcome à figure géodique (BABOK)). Bei der häufigeren peripheren Variante erscheint der Knochen wie angenagt und die angrenzende Corticalis untergraben. Eine periostitis ossificans in Form des typischen Periostsporns fehlt. Bei der zentralen Variante finden sich ausgedehnte, unregelmäßig zirkulär begrenzte Knochen defekte.

2) Vorwiegend osteosklerotisches osteogenes Sarkom. Die Metaphyse ist spindelförmig aufgetrieben; an Stelle des Knochens findet sich ein dichter Geschwulstschatten.

ten von lichtstrahlartig angeordneten breiten unregelmäßigen Knochenbalken.

3) Diffus grobfleckig verkalkendes osteogenes Sarkom und maligne entartetes Chondrom. Die erkrankten Knochenpartien und deren Umgebung sind eingenommen von einem oft sehr massigen kalkdichten oder kalkfleckigen Schattengebilde mit meist lappigen Konturen ohne Knochenstrukturen und ohne Spiculaebildung; die kalkdichten Schatten sind über das ganze Tumorgewebe verteilt. Diese Tumoren wachsen meist langsamer, haben nach Operationen eine bessere Prognose und metastasieren erst spät.

4) Strahliges osteogenes Sarkom. Die Metaphyse ist spindelförmig angeschwollen, das Periost auf eine größere Strecke epiphysenwärts bis an die Epiphysenlinie durch die Geschwulstmasse abgehoben. An den Abhebungsstellen 'Periostitis ossificans' in Form der sogenannten Periostspornbildung. Die Spiculae, die die subperiostalen Geschwulstmassen durchsetzen, stehen senkrecht von der Schaftachse ab.

5) Diaphysäres osteogenes Sarkom (Sarcome total BABOK). Die radiologische Abgrenzung vom Ewingschensarkom ist schwierig. SCHINZ und UEHLINGER unterscheiden eine vorwiegende osteoplastische 'Frühperiode' und eine 'Spätperiode', in der der Knochen an zahlreichen Stellen von osteoplastischen (osteolytisch HERZOG) unscharf begrenzten, herdförmigen Aufhellungen durchsetzt ist oder eine grobe longitudinale Streifung aufweist. Die rasche, ausgedehnte Osteolyse führt in den belasteten Knochen nicht selten zur Spontanfraktur.

6) Maligne entartete Exostosen und Enostosen, die zu osteogenen Sarkomen mit radiologisch verschiedenen Bildern führt.

Z W E I T E R T E I L

DIE PRIMÄREN MALIGEN KNOCHENTUMOREN

I. OSTEOGENES SARKOM

1. Häufigkeit des Vorkommens

Das osteogene Sarkom stellt die häufigste Knochengeschwulst dar. Unter 918 Knochentumoren der Statistik von CHRISTENSEN waren 441 osteogene Sarkome.

CHRISTENSEN	79 %
COLEY	37 %
KÜTTNER	34 %
HERZOG	22 %
SIRSAT	28 %
ACKERMANN	
REGATO	30 %

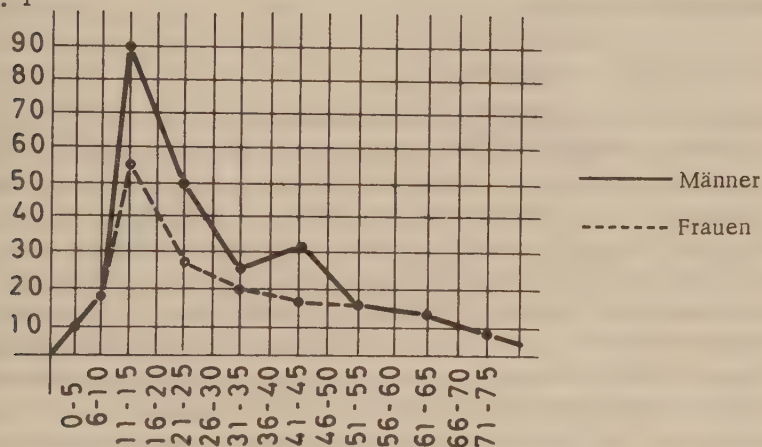
2. Alter und Geschlechtsverteilung

Nach der Statistik von CHRISTENSEN und BEHRING liegt das bevorzugte Alter zwischen dem 10. und 28. Lebensjahr. Der Gipfelpunkt der Alterskurve fällt nach CHRISTENSEN auf das fünfzehnte, nach KOLODNY auf das 20. Lebensjahr. Nach SIMON kommen die Knochensarkome am häufigsten zwischen dem dreizehnten und dem dreiundzwanzigsten Lebensjahr vor; nach dem dreißigsten Lebensjahr fällt die Frequenz auffallend stark ab (HERZOG). Ein steiler Anstieg der Häufigkeitskurve erfolgt dagegen in dem zweiten Lebensjahrzehnt (HERZOG). Der jüngste Patient BEHRINGs war 4 Jahre alt, der älteste 84 Jahre alt. EWING erwähnte ein osteogenes Sarkom bei einem erst 10 Monate alten Mädchen, GESCHICKTER und COPELAND entdeckten sogar bei einem 16 Tage alten Kind ein solches von sklerosierendem Typus in der Metaphyse des oberen Femurendes. Nach HERZOG dürfte der Satz überholt sein, das kein Fall von kongenitalem osteogenen Sarkom bekannt sei.

Das auf dem Boden einer Ostitis deformans PAGET sich entwickelnde Sarkom tritt hauptsächlich im späten Alter auf (BIRD, COLEY und SHARP u. a.). COLEY und SHARP berichten über 7 Kranke im Alter von 65 - 77 Jahren mit Knochensarkomen. Sechs von diesen litten an Ostitis deformans. Der älteste, ein 77 jähriger Mann, hatte keine Ostitis deformans. Von 71 Knochensarkomträgern über 50 Jahren litten 28,1 % gleichzeitig an Ostitis deformans. Vor dem 50. Lebensjahr haben sie bei Ostitis deformans kein Knochensarkom beobachtet.

Die Abbildung zeigt die CHRISTENSEsche Kurve, die einerseits die Geschlechtsverteilung, andererseits die Altersverteilung bei weiblichen und männlichen Personen erkennen lassen. In der Tabelle sind in der Anordnung wie sie SCHINZ und UEHLINGER bringen, die Zusammenstellungen nach CHRISTENSEN und BEHRING über das Vorkommen von im Ganzen 592 osteogenen Sarkomen, in den einzelnen Lebensjahrzehnten, getrennt nach Männern und Frauen wiedergegeben.

Tab. I



Häufigkeit der osteogenen Sarkome bei Männern und Frauen (nach CHRISTENSEN)

Tab. II

	CHRISTENSEN		BEHRING		GESAMTZAHL		
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
0 -10	14	15	10	6	24	21	45
11 -20	90	55	48	42	138	97	235
21 -30	48	26	29	9	77	35	112
31 -40	26	19	11	6	37	25	62
41 -50	27	14	10	10	37	24	61
51 -60	12	12	14	6	26	18	44
61 -70	8	8	5	4	13	12	25
71 -80	1	1	3	2	4	3	7
81 -90				1		1	1
	226	150	130	86	356	236	592

(nach SCHINZ und UEHLINGER)

Nach dieser Statistik entfällt die Hauptzahl der Erkrankungen, nämlich 2/5 aller Fälle, in das 2. Lebensjahrzehnt. Es ist das Alter des intensivsten Knochenwachstums zur Zeit der Pubertät. Nach SCHINZ und UEHLINGER besteht ein Zusammenhang zwischen diesen beiden praedisponierenden Faktoren.

Das osteogene Sarkom ist beim männlichen Geschlecht häufiger als beim weiblichen; unter 592 Fällen von CHRISTENSEN und BEHRING fanden sich 356 ♂ und 236 ♀. Auch SIMMON wies darauf hin, daß mehr Männer als Frauen am osteogenen Sarkom erkranken.

3. Verteilung im Skelett

Das osteogene Sarkom entwickelt sich als Einzelbildung (KONJETZNY). Ein primäres Auftreten in mehreren Knochen ist fast nur bei der Ostitis deformans PAGET beobachtet worden (FEDDER, v. ALBERTINI). Bevorzugt werden die langen Röhrenknochen befallen. Nach CHRISTENSEN, KOLODNY und BEHRING ist Femur, Tibia und Humerus am häufigsten erkrankt. An erster Stelle steht der Femur, der nach KOLODNY in 52 % der Fälle Träger des osteogenen Sarkoms war. KOLODNY hat aus dem amerikanischen 'Register' folgendes zusammengestellt: 72 % sämtlicher osteogener Sarkome treten in den unteren Gliedmaßen auf; von diesen osteogenen Sarkomen der unteren Gliedmaßen sitzen wiederum 82 % im Kniegelenksbereich, in der distalen Femurmetaphyse und der proximalen Tibiametaphyse. Wichtig ist die Aufgabe KOLODNYs über den Sitz des osteogenen Sarkoms in diesen Knochen:

untere Femurmetaphyse	82 %
oberes Tibiaende	90 %
oberes Humerusdrittel	die Mehrzahl

Tab. III

Häufigkeit der Knochensarkome auf die befallenen Skeletteile bezogen, zusammengestellt von mehreren Autoren:

Autor	Femur	Tibia	Humerus	Fibula
SIMON 956 Fälle	40 %	24 %	17 %	7 %
CHRISTENSEN 439 Fälle	40 % (80 % d. M)	19 % (83 % p. M)	12 % (57 % p. M)	 (62 % p. M)
BEHRING 207 Fälle	41 % (70 % d. M)	37 % (80 % p. M)	15 % (74 % p. M)	7 % (64 % p. M)
KOLODNY	52 % (82 % d. M)	20 % (90 % p. M)	9 % (p. M bevorzugt)	
p. M = proximale Metaphyse d. M = distale Metaphyse				

Über die Beteiligung der einzelnen Knochen gibt eine Zusammenstellung von CHRISTENSEN Auskunft, die sich auf 439 Fälle bezieht.

Das osteogene Sarkom saß:

im Femur	147 mal	im Fuß	8 mal
in d. Tibia	83 "	in d. Patella	1 "
im Humerus	54 "	im Schädeldach	8 "
in d. Fibula	21 "	in d. Mandibula	5 "
im Becken	20 "	in d. Maxilla	10 "
in d. Scapula	14 "	in d. Wirbelsäule	8 "
im Radius	8 "	in d. Rippen	6 "
in d. Ulna	7 "	im Sternum	2 "
in der Hand	3 "	in der Clavicula	9 "

Tab. IV

	Zahl d. Fälle	proxim. Ende	Schaft- mitte	dist. Ende
CHRISTENSEN: Femur	174	15	20	139
Tibia	83	69	6	8
Humerus	54	31	13	10
Fibula	21	13	4	4
Ulna	7	3	1	3
Radius	8	2	2	4
BEHRING: Febur	84	20	6	59=70, 2%
Tibia	76	61=80, 3%	4	11
Humerus	31	23=74, 1%	4	4
Fibula	14	9=64, 3%	3	2
Ulna	1	1	-	-
Radius	2	1	1	-

Hervorzuheben ist die geringe Zahl von osteogenen Sarkomen an den distalen Enden von Radius und Ulna. Eine Erklärung dafür kann sich daraus ergeben, daß das metaphysäre Wachstum, das allgemein die Hauptquelle des osteogenen Sarkoms darstellt, an den distalen Enden von Radius und Ulna gegenüber dem epiphysären Wachstum an diesen Stellen relativ geringer und gegenüber dem metaphysären Wachstum am distalen Femur und proximalen Tibiaende hinsichtlich der weiteren Umformung zur Diaphyse hin viel unkomplizierter ist (HERZOG).

COLEY fand unter 856 Knochengeschwülsten 496 Knochensarkome der langen

Röhrenknochen. Die übrigen osteogenen Sarkome verteilen sich auf sämtliche Knochen des Skeletts. Nach der Häufigkeit ergab sich dabei etwa folgende Reihenfolge: Wadenbein, Becken, Schulterblatt, Oberkiefer, Speiche, Elle, Schlüsselbein, Wirbelsäule, Fußknochen, Schädeldach, Rippen und Brustbein. Ein einziger Fall soll die Kniescheibe betroffen haben.

Spontanfrakturen sind bei den osteogenen Sarkomen selten. BEHRING fand unter seinen Fällen nur 4,3 %, die Spontanfrakturen als erstes Symptom aufwiesen. Von TROELL werden diese als prognostisch ungünstiges Zeichen angesehen. Sie traten beim Humerussarkom häufiger auf (27,6 %), während Femur und Tibia, die statistisch hauptsächlich beanspruchten Knochen, nur mit 14,3 % bzw. 7,9 % beteiligt waren (BEHRING).

Die meisten Patienten sehen das Trauma meist als Ursache der Erkrankung an. Tatsächlich wird aber von den meisten Autoren ein ursächlicher Zusammenhang abgelehnt (EWING, TROELL, LABARSCH, OBERNDORFER, MARTLAND, GESCHICKTER und COPELAND, KONJETZNY u. a.). Nur BLOODGOOD und KOLODNY haben eine Kausalität zwischen Trauma und Sarkombildung bejaht. Kausalgenetisch müßten nach HERZOG zu den auslösenden Reizen bei traumatischen Knochensarkomen endogene Faktoren hinzukommen.

4. Klinik

Die ersten Stadien des osteogenen Sarkoms sind klinisch nicht faßbar (KONJETZNY). In der Regel kommen die Sarkome in relativ vorgeschrittenen Stadien zur klinischen Behandlung. Die Dauer der Anamnese ist im allgemeinen kurz. Die meisten Autoren kommen daher zu einem übereinstimmenden Ergebnis, daß nämlich bei etwa 65 % der untersuchten Fälle die Anamnesedauer kürzer als 6 Monate ist, in 81 % unter einem Jahr liegt. Bei 205 Fällen macht BEHRING im einzelnen folgenden Angaben:

bis 3 Mon.	4-6 Mon.	7-12 Mon.	1-2 Jahre	2-3 Jahre	über 3 Jahre
92 Fälle (44,4%)	43 Fälle (21 %)	34 Fälle (16,4 %)	18 Fälle (8,7 %)	5 Fälle (2,7%)	15 Fälle (6,3%)

Etwa 80 % der Sarkomträger waren vor dem operativen Eingriff weniger als ein ganzes Jahr krank gewesen. Bei den vier Patienten mit der längsten Anamnesedauer von je fünfzehn, elf und zwei mal zehn Jahren lag allerdings ein Chondrosarkom vor. Die Prognose nach radikalem Eingriff war gut. Diese zuletzt erwähnte Feststellung BEHRINGs weist auf einen sehr wichtigen Punkt der klinischen Beurteilung hin, auf den noch näher einzugehen ist.

Das Frühsymptom fast aller osteogener Sarkome ist der Schmerz, der oft

einen bohrenden Charakter hat und häufig nachts an Intensität zunimmt (EWING). HERZOG deutet die Schmerzen als periostal, die durch die Periostreizung und Periostdehnung bedingt werden. Sie können für lange Zeit ganz verschwinden, so zum Beispiel nachdem der Periostdurchbruch eingetreten ist.

Die Schmerzen äußern sich aber im allgemeinen so uncharakteristisch, daß beim Fehlen anderer Anzeichen, wie dies ja im Anfang der Sarkomentwicklung meist der Fall ist, leicht die Fehldiagnose Rheumatismus oder beginnende Tuberkulose gestellt wird.

Bei fast allen Femursarkomen ist der Schmerz das erste Symptom (KONJETZNY). Dagegen ist bei anderen Knochen die Geschwulstbildung bereits vor dem Auftreten von Schmerzen beobachtet worden und zwar besonders bei osteogenen Sarkomen der Fibula, Clavicula, Ulna und des Radius (KONJETZNY).

BEHRING gibt die Häufigkeit der wesentlichen Symptome bei den von ihm untersuchten Fällen mit folgender Prozentzahl an: Schmerzen bei 49 %, tastbare Geschwulst bei 41,4 %, Spontanfrakturen bei 4,3 %. SIRSAT beobachtet bei 32 Patienten eine Schwellung als erstes Symptom. 25 Patienten klagten über Schmerzen.

Häufigst ist bei der Erkrankung Fieber beobachtet worden, es ist jedoch im Gegensatz zu den Ewingsarkomen wenig charakteristisch. Erklärlich ist der fieberige Verlauf, wenn der große Primärtumor zerfallen oder verjaucht ist oder wenn ausgedehnte Metastasen mit begleitender Bronchopneumonie vorliegen.

Kachexie tritt bei den Knochensarkomträgern relativ spät auf und zwar erst, wenn ausgedehnte Lungenmetastasen vorhanden sind. Trotz mächtiger lokaler Geschwulstentwicklung braucht deshalb das Allgemeinbefinden nicht oder nicht wesentlich gestört zu sein. JAFFE und LICHTENSTEIN beobachteten aber bei Patienten, besonders bei Kindern, einen leichten Gewichtsverlust.

Der Tumor ist sehr häufig zu tasten. Dabei ist über der Geschwulst die Haut stark gespannt, überwärmt und von erweiterten Venen durchzogen, aber nicht gerötet. Eine ödematöse Schwellung der Weichteile kann die klinische Diagnose mehr nach der Richtung eines chronisch entzündlichen Prozesses lenken. KONJETZNY berichtet von osteogenen Sarkomen des unteren Femurabschnittes, die zu Gelenkergüssen und Kontrakturen führen können, so daß ganz das Bild einer unsachgemäß behandelten, verschleppten Kniegelenkstuberkulose entsteht.

SIRSAT fand bei 22 Fällen Leukocytenwerte von 8000 bis 20 000. Bei 11 Fällen lag der Erythrocytenwert unter 4 Millionen. Bemerkenswert ist bei den osteogenen Sarkomen der gelegentlich zu beobachtende Anstieg der alkalischen Phosphatase, der proportional zu dem Umfang der neuen Knochenbildung ist. Wenn vorhanden, so fällt sie nach Amputation fast auf den Normalwert. Bleibt der Wert der alka-

lischen Phosphatase jedoch erhöht, so besteht der Verdacht auf Metastasen.

5. Röntgenbilder

Das Röntgenbild ist nicht pathognomisch. LOOSER hebt hervor, daß man sich hüten müsse, aus dem Röntgenbild allein eine sichere Diagnose ableiten zu wollen. Nur in wenigen Fällen sei das Röntgenbild eindeutig. Auch DEAN LEWIS warnt ausdrücklich davor, sich unter Ausschluß der übrigen Untersuchungsmethoden allein auf das Röntgenbild zu verlassen. Er erläutert die Schwierigkeiten der röntgenologischen Unterscheidung gegenüber der sklerosierenden Osteomyelitis, Knochensyphilis und Myositis ossificans bzw. ossifizierenden subperiostalen Hämatomen usw..

Nach SCHINZ und UEHLINGER ist das Röntgenbild aber zur Erkennung und Praezipisierung des Lokalbefundes ausschlaggebend. Es gibt nicht nur genaue Auskunft über den Sitz, sondern innerhalb desselben auch über die peripherere oder zentrale Lage- und Ausdehnungstendenz, über die vorwiegend osteolytischen oder osteosklerotischen Fähigkeiten des Tumors und über die Reaktion des benachbarten Knochengewebes. Sie teilen die osteogenen Sarkome in 5 röntgenologische Haupttypen ein:

- 1) 'Periphere osteolytische Variante'. Der Tumor sitzt peripher. Der Knochenbau der gesunden Tela ossea steht im Vordergrund. Die osteoplastische Reaktion sowohl des normalen Knochengewebes wie die osteoplastische Fähigkeit des Tumorgewebes tritt in den Hintergrund. Die Deformierung des Knochens ist gering. Im Röntgenbild findet sich ein Knochendefekt von Weichteilschattendichte.
- 2) 'Zentrale osteolytische Variante'. Der Tumor sitzt im Zentrum des Knochens. Die Peripherie ist intakt. Im übrigen gilt das Gleiche wie für den ersten Typ.
- 3) 'Die osteosklerotische Variante'. Die Knochenbildung überwiegt. Der Knochenschaft gibt kalkdichten Schatten. Im Tumor selber und um den Tumor herum findet sich neugebildetes Knochengewebe, das bald dicht, bald lamellenartig, bald stachelartig in Erscheinung tritt. Im Röntgenbild ist es unmöglich zu entscheiden, was tumoreigenes Knochengewebe und was reaktive Knochenneubildung ist.
- 4) 'Die strahlige Variante'. Im Röntgenbild tritt die Spicula- und Periostspornbildung in den Vordergrund. Feine kalkdichte Lamellen oder Stacheln stehen mehr oder weniger senkrecht vom Knochenschaft ab und geben ein recht charakteristisches wenn auch nicht pathognomisches Bild.
- 5) 'Die diaphysäre Variante'. Die befallene Knochendiaphyse ist im Frühstadium etwas aufgetrieben und zeigt zwiebelschalenartige periostale Auflagerung.

Später überwiegt die Knochenzerstörung.

SCHINZ und UEHLINGER heben ausdrücklich hervor, daß es sich biologisch um einen einheitlichen Geschwulsttypus handelt und das zwischen den verschiedenen Varianten zahlreiche Übergänge feststellbar sind. Sie betonen auch, daß bei osteoplastischen Sarkomen meistens zugleich ein zentraler und ein subperiostaler Befund zu erheben ist, während gutartige Knochengeschwülste entweder subperiostal oder peripher liegen. Bemerkenswert ist auch, daß der in das Geschwulstgebiet hineinreichende Diaphysenschaft in seiner Lage anfänglich nicht verändert aber streckenweise zerstört sein kann. Die Grenzen der Geschwulst sind unscharf. Häufig findet sich eine Mischung zwischen Knochenzerstörung und Knochenneubildung. Periostabhebung ist häufig, Periostspornbildung selten.

Das Röntgenbild der 'osteosklerotischen' und 'strahligen' Varianten des osteoplastischen Sarkoms ist recht charakteristisch. In der amerikanischen Literatur 'sun ray appearance' genannt. Die erkrankte Metaphyse ist spindelförmig angeschwollen. Das Periost ist auf eine größere Strecke epiphysenwärts bis auf die Höhe der Epiphysenfuge durch eine dem Knochen angelagerte Geschwulstmasse abgehoben. An den Abhebungsstellen findet sich eine Periostitis ossificans in Form der Periostspornbildung. Besonders von RIBBERT wurde darauf hingewiesen, daß in der Nachbarschaft von Osteosarkomen eine unspezifische 'Periostitis ossificans' auftritt. Diese Periostitis ossificans wird dann sekundär immer wieder von der weiter um sich greifenden Geschwulst zerstört. Dadurch entsteht der Periostsporn, auf den im Röntgenbild zuerst KOHLER hingewiesen hat. Nach HERZOG entsteht die Periostitis ossificans nicht allein durch die Abhebung des Periostes, sondern sie stellt offenbar ein biologisches Geschehen dar. Er spricht von "fortgeleiteten Reizen". Die Spiculae, welche die subperiostalen Geschwulstmassen durchsetzen, stehen senkrecht von der Schaftachse ab. Die Diagnose maligne Knochengeschwulst ist auch bei der osteolytischen Variante des osteoplastischen Sarkoms aus den ungewöhnlichen Knochenzerstörungen in der Regel gut zu stellen (SCHINZ und UEHLINGER). Kontrollbilder in kurzen Intervallen klären die Situation. Dagegen ist die Unterscheidung der osteolytischen Variante von einem neurogenen Knochensarkom und einem Spindelzellsarkom oft nur mit Hilfe der Biopsie möglich (SCHINZ und UEHLINGER).

Das diaphysäre osteoplastische Sarkom ist selten, die radiologische Abgrenzung vom Ewingsarkom ist außerordentlich schwierig.

Schwierige diagnostische Probleme stellen die osteoplastischen Sarkome mit ungewöhnlicher Lokalisation. Hier fehlt die Erfahrung und jeder Geschwulsttypus geht mit einer besonderen Form der Knochenzerstörung und Neubildung einher. Periostspornbildung und Spiculabildung wird immer noch pathognomisch für

osteoplastische Sarkome gehalten. Man findet diese Bildung auch beim Ewing Sarkom, bei osteoplastischen tuberkulösen Knochenerkrankungen, bei subperiostalen Blutungen und Knochenmetastasen. Die Spiculabildung und Periostspornbildung ist nur das Symptom einer subperiostalen Erkrankung, die mit einer Knochenmarkerkrankung einhergeht (SCHINZ und UEHLINGER).

6) Makroskopie

Makroskopisch ist der osteoplastische oder sklerosierende Typ von fester Konsistenz. Diese wechselt von einer soliden derbfibrösen Gewebsbeschaffenheit bis zur Härte des kompakten Knochens. Die Farbe des Tumors ist teils weißlich grau oder rötlich. Hämorrhagien und Zysten fehlen in der Regel, es sei denn, daß ein Eingriff vorausgegangen war. (GESCHICKTER und COPELAND). Das neugebildete Knochengewebe fühlt sich griesig (gritty) an und schneidet sich mit dem Messer schwer oder gar nicht. Am peripheren Rand hat der Tumor das angrenzende Periost meist perforiert und ist in die Muskulatur eingedrungen. In Nähe der Knochenrinde ist der Tumor mehr solid und nimmt die Struktur des kompakten Knochens an.

Der osteolytische Typ ist häufig eine blutgefäßreiche Tumormasse, die in die Weichteile eingebrochen und von Muskel- und Fasciengewebe umgeben ist. Nicht selten liegt der Tumor noch unter dem Periost. Starker Gefäßreichtum ist die Regel. Häufig ist ein großer Blutklumpen oder eine frische Blutung von dem Tumorgewebe eingeschlossen. Die Geschwulstmasse selbst ist weich, bröckelig und ähnlich wie in Riesenzelltumoren oft blutig verfärbt. Das Tumorgewebe kann auch mehr fibrös sein. Herrscht ein solches mehr konsistentes Geschwulstgewebe vor, dann sind häufig sekundär hämorrhagische Zysten eingeschlossen (GESCHICKTER und COPELAND). Der Tumorsitz ist praktisch immer die Schaftseite der Epiphysenlinie. Sehr häufig ist der Schaft an dieser Linie Querfrakturiert (GESCHICKTER und COPELAND).

7) Histologie

Das histologische Bild der osteogenen Sarkome ist verschieden. Das wichtigste Kriterium für die Diagnose "osteogenes Sarkom" ist erstens, das Vorhandensein sarkomatösen Stroma und zweitens, die direkte Bildung von Tumorosteoid und Knochen durch das maligne Bindegewebe (LICHTENSTEIN und JAFFE).

Die histologische Grundlage der Veränderung des sklerosierenden osteogenen Sarkomtypus besteht in der Proliferation von Bindegewebe, bei welcher verschiedene Stufen durchlaufen werden, die Bildung von Spindelzellen, von Osteoplasten, von osteoidem Gewebe und von neuem Knochengewebe. Osteoplastische osteogene Sarkome sind arm an Riesenzellen. Im Gegensatz zu gutartigen Knochenbildungen bei Entzündung der Ostitis fibrosa herrschen vor allem entdifferenzierte Osteoblasten vor (GESCHICKTER und COPELAND). Die Osteoblasten sind von verschiede-

ner Größe, oft sehr groß und zweikernig. Sie liegen den primitiv gefleckartigen Knochenbälkchen auf oder sie werden als 'Knochenkörperchen' von der Grundsubstanz eingeschlossen. Nach SCHINZ und UEHLINGER ist der Hauptunterschied zwischen den osteoplastischen Sarkomen und den anderen bösartigen primären Knochen- und Knochenmarksgeschwülsten die Ausdifferenzierung der Interzellularsubstanz. Es finden sich osteoide, knorpelige oder knöcherne Massen.

Im letzteren Fall handelt es sich meist um Faserknochen, seltener um lamellären Knochen, der durch die osteoplastische Fähigkeiten der Tumorzellen gebildet wird.

Histologisch zeigt das osteolytische Sarkom eine unreife Stroma aus Spindelzellen, Riesenzellen, Zellmonstren und Rundzellen. Letztere sind reich an Kernphosphatase (FINESCHI), sie stellen abortive Osteoblasten dar, die sich zum Teil saumartig in die praeossäre Zwischensubstanz lagern, die so wichtig werden in der Differentialdiagnose (FINESCHI).

GESCHICKTER und COPELAND machen folgende Einteilung:

- 1) Maligne plumpe Spindelzellen mit dunklem zuweilen doppelten Kernen.
- 2) Große runde Zellen mit reichlichen Mitosen, die GESCHICKTER und COPELAND als 'abortive Osteoplasten' ansprechen. Die gutartige Riesengeschwulst hat auch spindellige und runde Zellen. Diese sind klein und zeigen nicht die malignen Erscheinungen ihrer Kerne wie das osteolytische Sarkom.
- 3) Wichtiger Punkt für die Differentialdiagnose des osteolytischen Sarkoms ist, daß 'große Riesenzellen' beim osteolytischen Sarkom selten in den mikroskopischen Schnitten vorherrschen. Die Riesenzellen sind klein und enthalten in der Regel nicht mehr als 15 Kerne, - im Gegensatz zu den großen Formen des gutartigen Riesenzelltumors - und lassen die Neigung erkennen, durch Riesenzellen der malignen Form ersetzt zu werden.

In manchen osteolytischen Formen herrschen die Spindelzellen gegenüber den Osteoplasten vor. Eine Unterscheidung gegenüber dem peristalen Fibrosarkom ist dann durch die fehlende Differenzierung 'echten Bindegewebes' und gewundener Faserdeformationen mit Fibroblasten, durch die Neigung der Zellen in die beschriebene Osteoplastenform überzugehen und schließlich durch das Auftreten von osteoider Substanz gegeben.

Da die osteolytischen Sarkome den gutartigen Riesenzelltumoren zum Verwechseln ähnlich sein können, meinen ALBERTINI und HERZOG vom histologischen Standpunkt aus behaupten zu können, es handle sich um die maligne Variante des gutartigen Riesenzelltumors.

Das osteogene Sarkom kann das normale Knochengewebe zerstören, die selbstgebildete pathologische Knochensubstanz jedoch nicht abbauen. Die Knochenbildung erfolgt hauptsächlich in dem reticulären Bindegewebe (ALBERTINI). Der Tumorknochen (resp. Knorpel) ist stets ein Differenzierungsprodukt des osteoplastischen (resp. Chondro) Tumorgewebes.

Jede Art von Knochen - resp. Knorpelbildung in den osteogenen Sarkomen - ist mehr oder weniger atypisch, das heißt, abweichend von den Vorgängen bei der normalen Knochenbildung.

ALBERTINI beschreibt verschiedene Arten der Knochenbildung in den osteogenen Sarkomen:

1) Geflechtartige Knochen vom Belegknochentypus

2) Analog zur periostalen Knochenbildung. 'Osteoide Knochenbildung vom periostalen Typus'

3) 'Chondroiden Gitterknochen'. Es handelt sich um atypisches Knorpelgewebe, bei dem die Geschwulstzellen in großen Höhlen liegen.

In den Räumen der Höhlen erkennt man dichte, faserreiche Maschen, die ebenfalls an dem ursprünglichen Tumorgewebe als besondere Differenzierungsprodukt hervorgegangen sind. Dieses faserige Zwischengewebe wandelt sich weiter um. Durch Einlagerung von Osteoid wird es homogen und es entsteht gitterförmiges Osteoid, durch Einlagerung von Kalksalzen wandelt sich dieses in Gitterknochen um. Der häufigste Typ bei den osteogenen Sarkomen.

4) Genau wie Ziffer drei, nur daß in der Zwischenphase der Differenzierung ein echter Knorpel zu erkennen ist.

8) Histogenese

'Experimentelle' Entstehung: MARTLAND hat zum Teil mit HUMPHRIES in Referaten interessante Beobachtungen von Knochensarkomen bei Arbeiterinnen von Leuchtuhrfabriken beschrieben, die sich auf dem Boden von Veränderungen im Knochenmark (im Sinne der Ostitis fibrosa) entwickelt haben. Für die Veränderungen, die viele Jahre bestanden hatten, bis sie zur Sarkomentstehung führten, ist die chronische Reizwirkung der in den Körpern aufgenommenen radioaktiven Substanzen verantwortlich zu machen. Es wurden 18 Todesfälle, darunter sieben sichere Fälle von Knochensarkomen mitgeteilt.

Mit Röntgenstrahlen hatten LACASSAGNE-VINZENT 1929 ein osteogenes Femursarkom mit Spontanfraktur und Metastasen in Lungen und Brustfell, LÜDIN hatte 1930 ein Chondrosarkom der Tibia, LACASSAGNE 1933 ein periostales Fibrosarkom

des Femurs mit Metastasen in der Lunge erzeugen können.

Im Jahre 1931 war es SCHÜRCH und UEHLINGER in einem Einzelversuch gelungen, mit Radium beim Kaninchen ein osteogenes Kiefersarkom und im Jahre 1935 in einem Reihenversuch, mehrere osteogene Femursarkome mit vorwiegender Metastasierung in den Lungen hervorzurufen. Mit dem Radium hatten ferner SABIN-DOAN-FORKNER 1932 beim Kaninchen ein intraossales Spindelzellsarkom des Humerus mit Metastasen in axillaren Lymphknoten und Lungen, JETZNER 1936 ein osteogenes Schädelsarkom erzeugt.

Im Jahre 1934 entwickelten SCHÜRCH und UEHLINGER beim Kaninchen mit Mesotorium ein intra- und periostales Fibrosarkom des Femurs mit Metastasen in Lungen und anderen Organen, im Jahre 1936 ein Ewingsarkom des Femurs mit Metastasen im Skelettsystem, sowie in Lungen und anderen Organen.

Beachtenswert ist ferner die Entstehung von Knochensarkomen nach der Röntgenbestrahlung tuberkulöser Gelenke (BECK, BAUMANN, HANKE, JAROSLAWSKY, KÜTTNER, MARSCH, NEUHAUS). Hier bleibt unentschieden, welcher der beiden Faktoren anzuschuldigen ist. KONJETZNY beschrieb eine Sarkomentwicklung in der Umgebung einer alten osteomyelitischen Fistel.

An Hand der 'histopathologischen' Präparate ist es möglich festzulegen, daß, obwohl Strukturvariationen vorhanden sind, das sklerosierende und das osteolytische osteogene Sarkom einer einzigen Tumorgruppe angehören, die neoplastische Knochenbildung infolgedessen keine Unterscheidungsmöglichkeiten darstellen. Zwischen den beiden histopathologischen Variationen gibt es in Wirklichkeit nur einen einfachen Unterschied in Bezug auf die Knochenbildung, in dem man dem sklerosierenden einen höheren Differenzierungsgrad als dem osteolytischen zuspricht, das diesen osteopoetischen Reifungsgrad nicht erreicht (FINESCHI). Infolgedessen müßten beide Variationen des osteogenen Sarkoms eine gemeinsame 'histogenetische' Basis besitzen.

Ohne Zweifel hat das osteogene Sarkom unabhängig von den Differenzierungsvarianten seine Matrix im Mesenchym, da es in Richtung der Knochenbildung differenziert wird. Die osteopoetische Aktivität des Endost ist wie GESCHICKTER und COPELAND beschrieben, während der Kindheit und des Wachstumalters in der Metaphyse besonders lebhaft. Die Tatsache, daß diese Aktivität nach drei Jahren in den entsprechenden Epiphysenzonen aufhört, würde nach GESCHICKTER und COPELAND erklären, weshalb die Epiphysen nie Ursprung eines osteogenen Sarkoms sind. Andererseits erklärte die relativ geringe Knochenbildung in der Diaphyse zur Zeit des stärksten physeären Wachstums, warum das osteogene Sarkom selten einen diaphysären Ursprung hat.

Sicher ist, daß die Metaphyse die kritische Zone des Längenwachstums der Kno-

chen darstellt. Das erklärt, warum das Vorzugsalter des osteogenen Sarkoms in der Zeitspanne liegt, die dem Längenwachstum entspricht.

9) Therapie

Weder die Operation noch die Strahlentherapie und auch nicht die Verbindung beider Behandlungsformen bieten bei den Knochensarkomen sichere Aussicht auf Erfolg (LANGENSKIÖLD). Da innerhalb der osteogenen Sarkomgruppe im biologischen Verhalten Verschiedenheiten bestehen, osteoblastische Sarkome sich prognostisch zum Beispiel günstiger verhalten als die osteolytischen, ist die sichere Diagnose des osteogenen Sarkoms, daß heißt klinisch, röntgenologisch und anatomisch wichtig. Besonders leicht ergeben sich dabei aber Verwechslungen von osteogenen Sarkomen mit Riesenzellgeschwülsten parasternalen Fibrosarkomen, entzündlichen Periostiten, Myositis ossificans usw.

Bei einem chirurgischen Eingriff ist eine anatomische Sicherung von Bedeutung (HELLNER). Erfahrene Autoren wiesen darauf hin, daß die sachgemäß ausgeführte Probeexcision von Vorteil ist (BÜNGELER, BLOODGOOD, GESCHICKTER und COPELAND, KONJETZNY, LANGENSKIÖLD, VITALI). Wichtig ist:

- 1) Genaueste klinische und röntgenologische Diagnose.
- 2) Entnahme des Gewebes aus allen Schichten der Geschwulst. HELLNER lehnt daher eine Probepunktion bei Knochensarkomen ab mit der Begründung, daß dies eine völlig unzureichende Methode sei. (Ausnahme sind Sternalpunktion bei Myelomen und die Punktion von Schädelherden bei der Lipoidgranulomatose, um nach Xanthomzellen zu finden).

Die Überlegenheit der chirurgischen Behandlung geht aus den Angaben zahlreicher Autoren hervor (BEHRING, CAMPBELL, GESCHICKTER und COPELAND, GOIN und CARROL, HIGINBOTHAM, KOLODNY, SABAZES u. a.) Die wenigen Fünfjahresheilungen sind beim osteogenen Sarkom ausschließlich radikalen Operationen zuzuschreiben. Nach MEYERDING (Mayo-Klinik) hat die chirurgische Behandlung bei Knochensarkomen keine Heilung, sondern lediglich palliative Erfolge zu verzeichnen.

Gegen 'Resektion' bei osteogenen Sarkomen langer Röhrenknochen haben sich BEHRING, GESCHICKTER und COPELAND, KOLODNY, ROSCHE ausgesprochen. HELLNER beschreibt drei osteogene Sarkome. Trotz ausgiebiger Resektion im Gesunden, trotz ausreichender Knochenplastik und Nachbestrahlung beobachtet er zwei Recidive in kurzer Zeit. DELANNOY und PADOVANY (1950) geben für sechzehn Resektionen (sieben davon praeoperativ, zwei postoperativ bestrahlt) ebenfalls nur zwei Fünfjahresheilungen an.

TROELL und ALBEE haben sich bei den Sarkomen, die nicht oder nur unbedeutend auf die Weichteile übergegriffen haben, für die 'Kontinuitätsresektion' mit Knochentransplantation ausgesprochen. HELLNER ist nur für ausgiebige Kontinuitätsresektion bei histologisch nachgewiesenem subperiostalem oder zentralem Fibrosarkom ohne Knochenbildung beim vorwiegend reifen knorpelhaftigem Chondrosarkom, aber auf keinen Fall beim chondroblastischen jugendlichen Knochen Sarkom. Dieser Autor hebt auch hervor, daß beim osteogenen Sarkom im oberen Drittel des Oberschenkels mit keiner Methode eine Fünfjahresheilung erzielt werden konnte. Ferner hält er mit COLEY eine Exarticulation im Hüftgelenk beim osteogenen Oberschenkelsarkom im unteren Drittel nicht für notwendig.

COLEY hat bewiesen, daß die Resultate bei der Amputation oberhalb des Tumors im Gesunden nicht schlechter sind als bei der Hüftexarticulation.

Die osteogenen Sarkome zeichnen sich im allgemeinen durch Strahlenresistenz aus. Eine alleinige 'Bestrahlung' lehnt HELLNER ab. Zur Begründung weist er auf eine Arbeit von HOHL hin. Dieser berichtet von über 30 Fällen mit osteogenen Sarkomen aus den Jahren 1919 - 1949 aus der Strahlenklinik von SCHINZ und stellt dabei nach den hier gewonnenen Erfahrungen folgende Behandlungsrichtlinien auf:

- 1) Für das osteoblastische Sarkom sowie das Paget-Sarkom und das sarkomatösent-artete Osteoklastom kommt bei Sitz an den Extremitäten nur die Amputation und Nachbestrahlung des Amputationsstumpfes, beim Sitz am Stamm nur Resektion mit anschließender Nachbestrahlung in Frage.
- 2) Beim chondroblastischen Sarkom kommt je nach Lokalisation Amputation oder Resektion und Nachbestrahlung in Betracht. Bei rasch wachsenden Formen muß auch eine Vorbestrahlung in Erwägung gezogen werden.
- 3) Für das osteogene osteolytische Sarkom sollte nach HELLNER in jedem Fall eine Vorbestrahlung mit anschließender Operation die Methode der Behandlung sein. Erweist sich der Tumor als sehr strahlensensibel, kann auf eine Operation verzichtet werden; bei geringer Strahlensensibilität muß die Amputation oder Resektion möglichst bald an die Bestrahlung angeschlossen werden.
- 4) Besonders wichtig beim osteogenen Sarkom ist der Zeitpunkt der Erfassung (CONVENTRY, LINDGEN, VITALI). Bei den Formen mit raschem Verlauf treten Metastasen bereits in den ersten sechs Monaten der Krankheitsdauer auf, so daß hier nur bei Frühbehandlung, daß heißt in den ersten Krankheitswochen, Dauerresultate erwartet werden dürfen. COLEY teilte 1935 siebenzig bestrahlte Fälle mit, von denen nur sechs eine Fünfjahresheilung erreichten. Es handelte sich vier mal um Fibrosarkome, ein mal um ein sklerosierendes Sarkom und ein mal um ein sekundäres osteogenes Sarkom. Sämtliche günstigen Fälle stammen also aus

Gruppen, deren bessere Prognose bekannt sind. Versuche mit radioaktivem Phosphor wurden beschrieben. Eine therapeutische Wirksamkeit ist nicht beobachtet worden, da man nur ein Äquivalent von 1000 r geben kann.

Für die unheilbaren Fälle empfiehlt W. B. COLEY die 'Chordotomie für die sich HELLNER bei inoperablen Geschwulsten eingesetzt hat. COLEY hat bei zwölf Fällen von inoperablen, schmerzhaften Sarkomen die Chordotomie durchgeführt. HELLNER hatte Erfolg mit der Chordotomie bei primären und metastatischen Bekingeschwülsten.

Tab. V

Behandlungsmethoden von 144 Fällen mit osteogenen Sarkomen (COLEY, z. n. HELLNER)

	gesamt	gestorben	Fünfjahresheilung
Amputation allein	17	11	5
Amp. n. Probeexcision	15	12	3
Amp. n. Bestrahlung	41	27	14
Amp. n. Resektion	4	1	3
Amp. n. Auskratzung	2	1	1
Amp. n. Bestr. u. Resektion	6	4	2
Amp. n. Auskr. u. Bestr.	4	3	1
Resektion allein	17	15	2
Bestrahlung allein	35	32	3
Auskr. u. Bestr.	3	2	1
	144	109	35

Tab. VI

Ergebnisse bei osteogenen Sarkomen COLEY (MEM. Hosp. 1917 -40)

	1917 -34	1935 -40	gesamt
histologisch verifizierte Sa.	164	109	273
1) Mißerfolge			
a) am Sa. gestorben	121	72	193
b) aus d. Augen verloren	4	7	11
c) aus anderen Gründen gest.	0	1	1
d) im Anschluß an Operation	0	2	2
	125	82	207
2) Erfolge			
Fünfjahresheilungen	35	23	58
	21,8%	21,9%	21,9%

Tab. VII

Behandlungsarten in 55 Fällen von osteogenen Sarkomen mit Fünfjahresheilungen.
 COLEY (MEM. HOsp.; 5 von den 55 Fällen starben am Sarkom nach 5 Jahren). z,
 n, HELLNER

Amputation:

allein	11	
mit voroperativer Bestrahlung	10	
mit nachoper. Toxinbehandlung	10	
mit " " und Behandlung	19	50

Resektion ohne Excision:

allein	1	
mit voroper. Bestrahlung	1	
mit Bestrahlung (Radium u. Toxinb.)	1	3

Bestrahlung ohne Operation:

allein (Radium)	1	
mit Toxinbehandlung	1	<u>2</u>
		55

Tab. VIII

Überlebenszeit beim osteolytischen Sarkom (HOHL)

Alter und Geschlecht	Ort	Überlebenszeit n. Beginn der Behandlung
53 ♂	Manubrium sterni	30 Mon. (n. Röntgenbestr. +)
61 ♀	5. Lumbalwirbel	28 Mon. (n. Röntgenbestr. +)
23 ♂	Femurmetaphyse	10 Mon. 3. Mon. n. Exchochleation 4. Mon. n. Amp. 3 Mon. n. Röntgen- best. an Lungenmetastasen +
15 ♀	Tibiakopf	6 Mon. (n. Röntgenbestr. +)
7 ♀	Femurmetaphyse	4 Mon. (n. Röntgenbestr. +)
72 ♂	2. u. 3. Brustwirbel	2 Mon. (n. Röntgenbestr. +)

Tab. IX

Überlebenszeit beim osteoplastischen Sarkom (HOHL)

Alter und Geschlecht	Ort	Überlebenszeit n. Beginn d. Behandl.
15	Lumbalwirbelbogen	28 Mon. (n. Resektion u. Nachbestr., lebt symptomfrei)
33	Lumbalwirbelbogen	20 Mon. (n. Resektion u. Nachbestr., lebt symptomfrei)
14	Femurmeta- u. diaphyse	6 Mon. (n. Röntgenbestr. +)
16	Tibiameta- u. diaphyse	3 Mon. (n. Vorbestr. u. Amp. +)
16	Femurmetaphyse	3 Mon. (keine Therapie)
20	Femurmetaphyse	2 Mon. (n. Röntgenbestr. +)
17	Femurhals	1 Mon. (n. Röntgenbestr. +)
22	Femurdiaphyse	0 Mon. (n. Amputation +)
23	1. Sacralwirbel	wird noch röntgenbestr.

Die guten Heilaussichten bei früheren Statistiken sind mit einiger Skepsis zu betrachten, da unter dem Begriff des myelogenen Sarkoms auch die gutartigen Riesenzelltumoren verstanden und in viele Knochensarkomstatistiken aufgenommen worden sind. Die Behandlung mit den Besten Aussichten wird, wie auch aus den beigefügten Tabellen zu ersehen ist, die radikale chirurgische zusammen mit einer intensiven Röntgenbestrahlung sein. (HELLNER, HIGINBOTHAM, BEHRING, GESCHICKTER und COPELAND).

10) Prognose

Durch die hochgradige Bösartigkeit des Tumors ist die Prognose sehr schlecht. Zur Charakterisierung dieser Tatsache sei noch erwähnt, daß CODMAN bei 500 osteogenen Sarkomen nur 17 Fünfjahresheilungen festgestellt hat. Nach einer Statistik von EWING waren von 377 Fällen nach 5 Jahren nur noch 6 % der Patienten am Leben.

Gewisse Bedeutung hat in letzter Zeit für die Prognose des osteogenen Sarkoms die Bestimmung der Serumphosphatase gewonnen

COLEY sagt darüber folgendes:

1) Eine hohe alkalische Phosphatase bei knochenbildenden Geschwülsten spricht für ein osteogenes Sarkom.

- 2) Bei osteolytischen Tumoren gibt eine hohe Serumphosphatase eine sehr schlechte Prognose.
- 3) Eine nur leichte Erhöhung der Serumphosphatase bei osteoblastischen Tumoren gibt eine etwas bessere Prognose.
- 4) Nach einer Behandlung eines osteogenen Sarkoms, gleichgültig ob Amputation oder Röntgenbestrahlung erfolgte, haben hohe Serumwerte eine schlechte Prognose.
- 5) Der Abfall der Serumphosphatase nach der Behandlung spricht für eine gute Prognose.
- 6) Der Abfall der Serumphosphatase nach der Behandlung und ein Wiederanstieg sprechen für Metastasen.

11) Differentialdiagnose

Die klinische differentialdiagnostische Abgrenzung der Knochensarkome kann gegenüber verschiedenartigen Knochenerkrankungen große Schwierigkeiten machen. Erfahrungsgemäß kommen folgende Verwechslungen häufig vor:

- a) den Riesengeschwülsten oder Knochenzysten
- b) besonderen Formen der hämatogenen Osteomyelitis
- c) der Myositis ossificans

Auch Lues, Tuberkulose, Lymphogranulomatose und einzelne Knochenmetastasen, traumatische Periostitis können zu Verwechslungen führen.

Die Verwechslung mit der Riesengeschwulst oder Knochenzyste kann zustande kommen, wenn die Probeexcision vom Rande aus gemacht wird (HELLNER). Die Diagnose lautet 'OSTITIS fibrosa'. Der gewebliche Befund einer 'Ostitis fibrosa' kann bei sämtlichen Knochenerkrankungen und Geschwülsten in den Randgebieten vorkommen (HELLNER). Bestimmte Formen von corticalen, blanden Herdosteomyeliten, die Osteomyelitis aluminosa von PONCART (1874) und der sogenannte BRODIE Abszeß (1830) spielen eine weitere Rolle in der Differentialdiagnose des osteogenen Sarkoms. Beide setzen entweder einen abgeschwächten Erreger oder eine gute Widerstandskraft des Erkrankten voraus. Die Osteomyelitis aluminosa entsteht meist subakut, kann sich aber auch schleichend entwickeln. Das Fieber ist meist nicht sehr hoch. Die Röntgenbilder zeigen entweder Periostabhebungen, die allerdings sehr charakteristisch sind, weil zwischen Periost und Rinde ein freier Raum erkennbar ist. Außerhalb des Periostes sieht man meist ossifizierende Auflagerungen.

Gelegentlich wird der BRODIE Abszeß mit einem Sarkom verwechselt. Dabei handelt es sich meist um dumpfe Schmerzen im Knochen, die nachts am stärk-

sten und periodisch auftreten. Intervalle sind ziemlich charakteristisch. Verwechslungen im Röntgenbild kommen vor, wenn sich eine diffuse metaphysäre Aufhellung erkennen läßt. In derartigen Fällen muß an ein osteogenes Sarkom gedacht werden. Die Myositis ossificans kommt meistens differentialdiagnostisch gegenüber dem Myxochondrosarkom und dem sekundären chondroosteoblastischen Sarkom in Frage (HELLNER).

Gegen ein Sarkom spricht immer das Erhaltensein von Corticalis und Periost, sowie das Fehlen von subcorticalen oder corticalen zerstörenden Aufhellungen. Die Hauptorte der Myositis ossificans sind die Adduktorenggebiete im Oberschenkel und der brachialis internus. Selten die Wadenmuskeln und sehr selten der obere Oberarm.

II. FIBROSARKOM

Das periostale Fibrosarkom kann man mit gutem Recht zu den Knochensarkomen rechnen (KONJETZNY). Die außerhalb des Periost entstandenen Weichteilsarkome haben pathologisch-anatomisch an und für sich nichts mit den Knochensarkomen zu tun; sie können sich aber so eng an den Knochen anlegen, und ihn in Mitleidenchaft ziehen, daß aus klinischen Gründen eine Berücksichtigung dieser extraperiostalen Weichteilsarkome bei einer Erörterung über die Abgrenzung der Knochensarkome nicht zu umgehen ist.

EWING hat im Abschnitt 'osteogenes Sarkom' seines Buches 'Neoplastic diseases' folgende Einteilung aufgestellt:

- a) Medulläre und subperiostale Form
- b) Telangiektatischer Typus
- c) Sklerosierendes osteogenes Sarkom
- d) Periostales Sarkom, wobei 'extraperiostales Sarkom' in Klammer steht.
- e) Medulläres periostales Fibrosarkom
- f) Kapsuläres und parostales Sarkom

In der genannten vierten Untergruppe faßt EWING die malignen, früh zu weit verbreiteten Metastasen führenden Formen aus kleinen dichtgepackten Spindelzellen und solchen aus großkernigen Spindelzellen deren Bündel oft um Blutgefäße herum angehäuft sind und unter Umständen reichlich interzelluläre hyaline verkalkende Substanz erkennen lassen, zusammen. Die Fibrosarkome teilte er wegen ihres relativ gutartigen Charakters in eine eigene Gruppe ein.

Im Abschnitt 'Klassifikation' seiner Bearbeitung des amerikanischen Bone-Regi-

stermaterials hebt KOLODNY hervor, daß ein gesichertes wahres Beispiel eines von den äußeren Periostlagen entsprungenes Sarkom bis heute unbekannt ist. GESCHICKTER und COPELAND schreiben in ihrem Buch 'Tumors of Bone': "die osteogenen Knochenanteile lassen Sarkome von wahrem Fibrospindelzelltypus nicht entspringen". Die hier hergehörigen Bindegewebstumoren stammen nach ihnen nicht nur von den 'nicht knochenbildenden' äußeren Periostlagen ab, sondern sind mehr unterschiedlichen Ursprungs; dieser kann auch in Gelenkkapseln, Sehnen, Bändern oder Fascien, ferner in den äußeren Gefäßwänden und in den bindegewebigen Scheiden von Nervensträngen gelegen sein. Nach ihrer Meinung läßt sich in der mikroskopischen Struktur ein bestimmter Cyclus erkennen:

- a) Tumor aus dichten kleinen plumpspindeligen 'haferkornartigen' Zellen, die bei starker Vergrößerung Rundzellensarkome zu sein scheinen.
- b) Spindelzellsarkome, in denen 'verlängerte' Spindelzellen zu Bündeln und Fasciceln gepackt sind.
- c) Fibrospindelzelltypen mit einem wachsenden Gehalt an Interzellulärsubstanz,
- d) mit Wendung zu gutartigem Fibrom, das Fibrosarkom.

Eine Tendenz zur Bildung von bizarren malignen Zellformen oder Tumorriesenzellen zeigen die vorliegenden Sarkome nicht. Je weiter die Zellen differenziert sind, um so weniger bösartig sind sie. Praktisch können nach GESCHICKTER und COPELAND die mehr differenzierten Fibrospindelzelltumoren und Fibrosarkome in einer Gruppe, die mehr malignen und undifferenzierten Spindelzellen- und Haferzellentypus in einer zweiten Gruppe zusammengefaßt werden. BORST spricht von einem Fibrosarkom, wenn das kleinzellige Spindelzellsarkom ihrer Ausreifung nach einen Schritt weiter geht, so daß die Differenzierung der spindeligen Zellen zu faserbildenden Elementen erfolgt. Es findet sich also zwischen den Spindelzellen eine richtige, wenn auch spärliche fibrilläre Interzellulärsubstanz.

SCHINZ und UEHLINGER verstehen unter 'extraperiostalen Sarkomen' solche, die vermutlich ihren Ausgangspunkt von den äußeren Periostschichten nehmen. Nach ihrer Erfahrung sind derartige Tumoren häufig. HELLNER (in seiner Arbeit über klinische Einteilung und Abgrenzung der Sarkome aus dem Jahre 1933) sieht in der Aufstellung einer Gruppe 'extraperiostales Sarkom' keine Berechtigung. Es ist nicht bewiesen, daß der Ausgangspunkt die oberen Lagen des Periostes ist, es können hier ebensogut Weichteile, vor allem Fascien in Frage kommen. In seinem Buch aus dem Jahre 1938 gebraucht er die Begriffe 'extraperiostal' und 'parostal' in gleicher Weise als Sammelbezeichnung. Er meint soweit die Sarkome vom Periost abstammen, müssen sie auch in irgend einer Weise Knochenbildungsneigung haben, oder sie müssen wie das osteogene osteolytische Sarkom völlig verwildert sein.

BUDD und MACDONALD, COLEY, PHEMISTER, LICHTENSTEIN betrachten das zentrale (medulläre) Fibrosarkom als einen selbständigen primären malignen Knochentumor. GESCHICKTER und STOUT sind dagegen der Meinung, daß eine Unterteilung in zentrale Fibrosarkome nicht berechtigt ist, da sie nur vom Periost oder parostalem Gewebe entspringen.

1) Häufigkeit des Vorkommens

Die Fibrosarkome sind selten. Sie machen nur etwa 4 % aller malignen Knochentumoren aus (LIEBEGOTT). In den von FREY und OTT beobachteten Fällen verhalten sie sich zu den echten primären Knochengeschwülsten wie eins zu zwölf; DWINNEL, DAHLIN und GHOMLEY (1954) sahen nur 15 Fälle bei etwa 400 osteogenen Sarkomen, LICHTENSTEIN nicht mehr als einen Fall im Jahr durchschnittlich.

2) Alter und Geschlechtsverteilung

Das Haupterkrankungsalter ist zwischen fünfundzwanzig und fünfundvierzig Jahren. Nach GESCHICKTER kommt der Tumor gehäuft bei 30-35 jährigen vor. MEYERDING und VALLS finden für das Fibrosarkom des Skeletts ein mittleres Erkrankungsalter von 29,6 Jahren; McLEOD und DAHLIN, IVINS bei 50 Fibrosarkomen des Knochens ein solches von 38,5 Jahren.

Eine besondere Geschlechtsdisposition besteht nicht.

3) Verteilung im Skelett

Der bevorzugte Sitz ist die distale Femur- und Tibiametaphyse. (80 Prozent n. LIEBEGOTT). Selten sind die oberen Extremitäten befallen, nur ausnahmsweise Schädel, Rippen und Becken.

4) Klinik

Klinisch auffällig ist der bei der Mehrzahl der Fälle verhältnismäßig langsame Verlauf. Die Anamnesedauer ist im Durchschnitt ein Jahr. Bei fünfzig Patienten über die McLEOD, DAHLIN und IVINS berichteten, war zumeist mehr als ein Jahr zwischen Schmerzbeginn und klinischer Behandlung vergangen. SIRSAT schrieb über zwei Fälle, bei denen die Geschwulstentwicklung 2 1/2 und 4 Jahre dauerten.

Das Frühsymptom ist hier genauso wie bei den osteogenen Sarkomen der Schmerz. Die geklagten Schmerzen sind als Periostdehnungsschmerz oder als Belastungsschmerz zu deuten. Später kommt es zum Auftreten von Schwellungen. Bei diesen unbestimmten Schmerzen am Anfang der Krankheit wird oft wie bei den anderen Knochentumoren auch die Fehldiagnose Rheumatismus oder Wachstumsschmerz gestellt.

Die periostalen Formen bilden frühzeitig gut durchastbare derbe Geschwülste, die mit dem Knochen fest verbacken sind. Sie wachsen stetig, erreichen oft eine außergewöhnliche Größe und können auch die Gelenke überwachsen, was bei anderen Knochengeschwülsten selten beobachtet wird (SCHINZ und UEHLINGER).

Auffälligerweise wird häufig ein Trauma in der Anamnese angegeben (JAFFE, SCHINK und BRÜCHLE). SCHINK und BRÜCHLE berichten über einen Fall, bei dem sich achtzehn Jahre nach Unterschenkelschußbruch ein Fibrosarkom entwickelt hat. Makroskopisch war auf den Schnittpräparaten welche durch den Schußkanal gelegt wurden, die alte Verletzungsstelle als deutlicher Ausgangspunkt für das maligne Wachstum nachweisbar.

5) Röntgenbild

Für die Beurteilung des Röntgenbildes ist Größe und Art des Weichteilschattens maßgebend. Die 'zentrale' Form führt zu einer exzentrisch fortschreitenden, den Schaft allmählich unregelmäßig auflockernden und durchbrechenden Osteolyse mit Übergang in Spontanfraktur. Die Abgrenzung gegenüber der osteolytischen Varianten des osteoplastischen Sarkoms und den neurogenen Sarkomen ist nur durch Biopsie möglich (SCHINZ und UEHLINGER). Die vorwiegend 'periostale' Form führt frühzeitig zu Periostspornbildung, die den Spindeligen weichteildichten Geschwulstschatten, der den Knochenschaft mantelförmig umschließt, begrenzen. Die Knochenfläche wird auf breiter Front arrodiiert. In Form eines breitbasigen Keiles frißt sich die Geschwulst in den Schaft ein, durchbricht ihn allmählich vollständig oder ein Restbruch beschleunigt die vollkommene Trennung. Die Wuchszone eine eigenartige mottenfraßähnliche Auflockerung des Knochens. Gegenüber der gewaltigen Weichteilgeschwulst treten aber die Knochenprozesse zurück. Die Diskrepanz zwischen dem klinischen Untersuchungsbefund der Geschwulstgröße und der verhältnismäßig bescheidenen Knochenzerstörung im Frühstadium ist für die periostale Form des Fibrosarkoms charakteristisch. Im Spätstadium wird das Röntgenbild durch reaktive Knochenneubildung und fleckige Geschwulstverkalzung uncharakteristisch und ist vom osteoplastischen Sarkom nicht mehr zu differenzieren.

6) Makroskopie

Makroskopisch liegt die Geschwulst meist in der Peripherie und subperiostal, manchmal auch zentral. Der Tumor hat meist eine glatte Oberfläche, ist mit den Knochen fest verwachsen und oft in die Corticalis oder Markhöhle eingewachsen. Die zentralen Fibrosarkome neigen wie die osteogenen Sarkome und zentralen Chondrosarkome dazu, die darüberliegende Cortex zu durchbrechen und sich im Periost und Muskelgewebe auszubreiten. Das Gewebe ist von grau-weißer Farbe.

7) Histologie

Histologisch liegt ein Tumor mit Zellhaufen und ovalen Kernen vor. Die Kerne sind verschieden groß und weisen zum Teil Mitosen auf. An manchen Stellen liegen Tumorzellen in strangartigen Verbänden. Die Stroma enthält hyalines Bindegewebe, aber nie Knochen- oder osteoides Gewebe. HERZOG unterscheidet:

- a) Das undifferenzierte 'Haferzellsarkom', das besonders bösartig ist und das er mit dem Ewingsarkom vergleicht, aber nicht identifiziert.
- b) Eine differenzierte Form des Spindelzellsarkoms, ohne Faserbildung. Klinisch sehr bösartig.
- c) Alveoläres Spindelzellsarkom mit ausgeprägter und gleichmäßiger Faserbildung, relativ wenig bösartig.
- d) Ausdifferenzierte Formen (Fibrosarkome, Myxosarkome, polymorphzellige Sarkome) die relativ gutartig sind.

GESCHICKTER und COPELAND unterscheiden die fibroplastische Gruppe mit differenzierten Fibroblasten und die Spindelzellgruppe mit 'oatcell' Typ, wobei die letztere Gruppe die malignere ist. JAFFE teilt die Fibrosarkome nach gut und gering differenzierte Zellen ein. Diejenigen Sarkome, die eine besondere Zellatypie und Anaplasie zeigen, sind meist maligner.

Die Geschwülste zeigen sich durch verhältnismäßig langsames Wachstum und gute Abkapslung aus. Aus diesem Grunde erfolgt wohl auch die Metastasierung spät. Erster Metastasenort sind die Lungen, selten die regionären Lymphknoten.

8) Histogenese

Manche Autoren nehmen an, daß dieser Tumor zum Teil aus primär beginnenden Geschwülsten entstehen (GESCHICKTER und COPELAND, SCALIETTI und CALANDRIELLO), eine vereinzelt auch traumatisch bedingte Entstehung wird auch von JANSEN, SCHINK und BÜCHLE bejaht.

9) Therapie und Prognose

Das periostale Fibrosarkom ist nach GESCHICKTER und COPELAND die am höchsten differenziert und heilbarste Knochensarkomart. Bei primärer Amputation trat in allen Fällen endgültige Heilung ein (Beobachtungszeit sechs - zwölf Jahre). Diese Sarkome unterscheiden sich auch von allen anderen Knochensarkomen durch die guten Ergebnisse, welche schließlich erreicht wurden, trotz unvollständiger örtlicher Operationen, welche Monate oder über ein Jahr vor der radikalen Operation vorgenommen waren. Bei der örtlichen Entfernung folgten meist Recidive.

Eine lokale Entfernung kann nach GESCHICKTER und COPELAND trotzdem versucht werden, wenn große Gefäße und Nerven nicht befallen sind und wenn bei einem Recidiv sofort die Amputation vorgenommen wird. Histologisch handelt es sich bei diesen Tumoren um hochdifferenzierte fibroplastische Sarkome. Es besteht die Möglichkeit, daß bei klinisch gleichen Fällen histologisch unreife Sarkome vorliegen können mit Spindelzellen oder eiförmigen Zellen oder gelegentlich ein neurogenes Sarkom, das bei der oberflächlichen Betrachtung einem Fibrosarkom ähneln kann. Diese Fälle sind sehr bösartig und müssen sofort amputiert werden.

Es ist wichtig die Neoplasie rechtzeitig zu erkennen, da eine radikale Behandlung die Möglichkeit eines Erfolges bietet.

III. CHONDROSARKOM

Das Chondrosarkom ist das gutartigste Knochensarkom. Es wurde in vielen Fällen im Zusammenhang mit den osteogenen Sarkomen gebracht. HELLNER beschreibt es unter der Bezeichnung 'Myxochondrosarkom' und 'chondroplastisches' Sarkom als Untergruppe der osteogenen Sarkome. Die Trennung der Chondrosarkome von den osteogenen Sarkomen ist insofern wichtig, da klinische und prognostische Unterschiede bestehen. Chondrosarkome haben klinisch einen langsameren Verlauf und bei frühzeitiger Prognose (ACKERMANN). PHEMISTER (1930) war einer unter den Ersten, der mit Nachdruck Wert auf die Unterscheidung legte und die Chondrosarkome in eine eigene Gruppe einteilte. Dieser Einteilung schlossen sich JAFFE, LICHTENSTEIN, LINDBOM, O'NEAL u. a. an. Im Rahmen dieser Arbeit werden nur die 'primären, de novo' entstandenen und die sekundär zentralen Chondrosarkome besprochen. Die sekundären Chondrosarkome gehen aus solitären Enchondromen, Ekchondromen und epiexostotischen Chondromen hervor, die gelegentlich nach jahrelangem Bestand erneut proliferieren und infiltrativ aussprossen.

1) Häufigkeit des Vorkommens

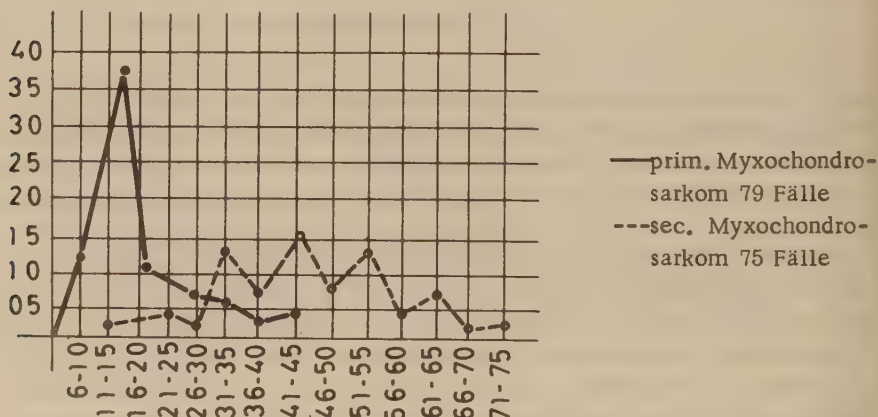
Das Chondrosarkom ist viel seltener als das osteogene Sarkom. In dem Knochen-sarkomregister der Vereinigten Staaten von Nord Amerika vom Jahre 1939 machten die Chondrosarkome 7,6 % der primären malignen Knochengeschwülste aus. ECKE und HAERING untersuchten 18 Fälle von primären Knochensarkomen, darunter fanden sich zwei Fälle von Chondrosarkomen.

2) Alter und Geschlechtsverteilung

Die Chondrosarkome bevorzugen das Alter zwischen 20 und 65 Jahren. Sie kommen also mehr im höheren Lebensalter vor. Das primäre Chondrosarkom tritt sogar wie ausschließlich bei Patienten unter 30 Jahren auf, meistens zwischen dem vierzehnten und einundzwanzigsten Lebensjahr. Der jüngste Patient war unter den 79 Fällen die der Statistik von GESCHICKTER und COPELAND zugrunde gelegen haben, sechs Jahre, der älteste 45 Jahre alt. Im Gegensatz zu den primären Chondrosarkomen werden die sekundären Chondrosarkome im Alter zwischen fünfunddreißig und fünf- undfünfzig Jahren beobachtet.

Tab. X.

Geschickter und Copeland 'Tumors of bone' 1931



Die von JAFFE untersuchten vierzig Fälle von Chondrosarkomen ergaben, daß drei Patienten unter zwanzig Jahre, zwanzig über dreißig Jahre und knapp die Hälfte aller Patienten über vierzig Jahre alt waren.

Das männliche Geschlecht ist häufiger befallen als das weibliche (SCHINZ und UEHLINGER, LICHTENSTEIN und JAFFE). LINDBORN, SÖDERBERG und SPJUT beschrieben 39 Fälle primärer Chondrosarkome, davon waren fünfundzwanzig männlichen und vierzehn weiblichen Geschlechts. Auch O'NEAL und ACKERMANN

stellten bei ihren Fällen ein Überwiegen des männlichen Geschlechtes fest (25 periphere Chondrosarkome, davon 76 % Männer, 10 zentrale Chondrosarkome, davon 7 Männer).

3) Verteilung im Skelett

Bevorzugt werden die Rippen, das Becken und das proximale Femurende befallen. Eine Zusammenstellung DAHLIN und HENDERSON über die Lokalisation der Chondrosarkome zeigt, daß das Becken und die Rippen, sowie das obere Femurende 60% aller primären Chondrosarkome aufweisen, während sich die restlichen 40 % vorwiegend auf Humerus und Tibia verteilen. Die kleinen Knochen der Hände und Füße werden nur selten befallen. Nach SCHINZ und UEHLINGER werden am häufigsten die proximalen Metaphysen von Femur, Tibia, Humerus und die Beckenknochen ergriffen. JACOBSON und SPJUT beschrieben zwei Chondrosarkome der Handknochen, 'a phalanx of an index finger and a metacarpal. JAFFE erwähnte einen Fall eines Chondrosarkoms, der kurzen Röhrenknochen, der sich aus einem multiplen Enchondrom entwickelte.

Tab. XI.

Lokalisation der Chondrosarkome (n. LINDBOHM, SÖDERBERG u. SPJUT)

	zentral	behandelt peripher	unbekannt	nicht behandelt		
				zentral	peripher	unbek.
Acetabulum	2	1	-	1	-	-
Ilium	-	3	-	4	2	1
Tibia	1	-	-	-	-	-
Femur	5	1	-	3	1	-
Humerus	-	-	-	1	1	-
Scapula	1	-	1	-	-	-
Hand	1	1	-	-	-	-
Sternum	-	-	-	1	-	-
Pubis	-	1	-	-	-	1
Sacrum	-	1	-	-	-	-
Rippen	-	1	2	-	-	-
Wirbel	-	-	1	-	-	-
	10	9	4	10	4	2

Tab. XII



Die Lokalisation des Chondrosarkoms. Von 199 Fällen von primärem Chondrosarkom sind 119 (=60%) im Bereich des Beckens(48), der Rippen(46) und der oberen Femurmetaphyse (25) lokalisiert. Die übrigen 80 Chondrosarkome (=40%) verteilen sich auf Humerus und Tibia sowie auf die Knochen von Hand und Fuß (n. Dahlin).

4) Klinik

Die Dauer der Anamnese ist bei den Chondrosarkomen verhältnismäßig lange (DAHLIN und HENDERSON; JAFFE und LICHTENSTEIN; O'NEAL und ACKERMANN; SCHINZ und UEHLINGER; SÖNDERBERG und SPJUT u. a.). Eine kurze Anamnese verbunden mit tödlichem Ausgang ist eine Ausnahme. LICHTENSTEIN selbst beobachtete keinen Fall. Die Symptome bestehen bei den primären Chondrosarkomen durchschnittlich bereits fünf Monate lang vor dem ersten Arztbesuch. Bei den

secundären Chondrosarkomen beträgt die Dauer der Symptome durchschnittlich über sechs Jahre, sie variiert von zwei bis fünfundzwanzig Jahren (GESCHICKTER und COPELAND). O' NEAL und ACKERMANN beobachteten bei ihren Fällen eine Dauer von Anamnese von zwei bis drei Jahren. Als häufigstes Krankheitssymptom werden in den meisten Fällen 'Schmerzen' angegeben. Bei LINDBOM, SÖDERBERG und SPJUT klagten von 39 Patienten vierundzwanzig über Schmerzen. Die Beschwerden können zurückgehen oder verschwinden und nach einem beschwerdefreien Intervall wieder auftreten und zu anhaltenden Schmerzen führen. Sitzt der Tumor gelenknah, klagen die Patienten auch über Bewegungseinschränkung (JAFFE). Bei diesen unbestimmten Schmerzen zu Beginn der Krankheit wird oft bei Chondrosarkomen wie auch bei den anderen Knochentumoren die Fehldiagnose Rheumatismus gestellt.

Ein Tumor war in den meisten Fällen zu tasten. Er ist von derber Konsistenz, indolent und sitzt dem Knochen fest auf. Die darüberliegende Haut kann eine vergrößerte Gefäßzeichnung aufweisen. Eine Rötung der Haut und Schwellung der umgebenden Weichteile, findet man im Gegensatz zu den übrigen malignen Knochentumoren sehr selten.

Einige Patienten geben ein Trauma an. Ob ein Trauma Anlaß zur Umwandlung eines Osteochondroms in ein chondrosarkom sein kann ist fraglich (LICHTENSTEIN und JAFFE).

Tab. XIII.

Klinische Symptome (n. LINDBOM, SÖDERBERG und SPJUT)

	zentral	peripher	ungewiß	zusammen
Schmerzen	16	4	4	24
Stiffheit oder Schmerzen bei der Bewegung	7	-	2	9
Muskelatrophie	5	-	-	5
Tumor oder Schwellung	18	12	6	36
Abmagerung	3	-	2	5
Gelenkflüssigkeit	1	-	-	1
Focal temperature	1	-	1	2

5) Röntgenbild

Im Röntgenbild ist das sekundäre Chondrosarkom charakterisiert durch den Nachweis der ursprünglichen Veränderung am Knochen. Diese drückt sich in der Regel aus in der Verdickung und Erweiterung des metaphysären Abschnittes des betroffenen Knochens. Der Weichteiltumor ist durch seine plättchen- bis strangförmige

Zeichnung, die häufig eine schwammähnliche Ordnung zeigt, deutlich erkennbar. Diese Tüpfelung der weichen Teile ist als diagnostischer Faktor von PHEMISTER hervorgehoben worden. Zerstörung der Knochenrinde mit Eindringen der Geschwulstwucherungen in die Knochenhöhle sowie Spontanfraktur können sich anschließen (GESCHICKTER und COPELAND).

Differentialdiagnostisch ist das Chondrosarkom gegenüber den benignen solitären Chondromen abzugrenzen. Bei Chondromen besteht eine starke fleckige Verkalkung der Weichteilschatten. Auch kommen differentialdiagnostisch das osteoplastische Sarkom und bei Lokalisation im Becken Knochenmetastasen in Frage.

6) Makroskopie

Makroskopisch zeigt das primäre Chondrosarkom in der Regel unter dem abgehobenen und perforierten Periost eine perlmutterartige, graue und durchscheinende Substanz von verschiedener Konsistenz. Erst in den fortgeschrittenen Fällen wird die Rinde durchbrochen und das Knochenmark infiltriert. PHEMISTER beschrieb einen Fall, in dem das Chondrosarkom des Femurs direkt in die Beinvene eingebrochen war.

7) Histologie

Histologisch besteht die maligne Komponente des Chondrosarkoms aus Knorpelgewebe.

Die Wiederholung der ganzen embryonalen Knochenentwicklung in verzierter und abortiver Form bei den Chondrosarkomen ist nur dadurch zu erklären, daß das Tumorgewebe den frühesten Typ des undifferenzierten, weiterhin mit der Knochenbildung befaßten Bindegewebes darstellt. Embryologisch ist solches Gewebe gegeben im Perichondrium, das primär Knorpel entstehen läßt in der Folge sich in Periost umwandelt und als solches dann direkt Knochen bilden kann.

GESCHICKTER und COPELAND betonen, daß das myxomatöse Gewebe nicht ein Produkt kartilaginärer Degeneration, sondern der Vorläufer der später knorpeligen Formation ist, die von ihm abstammen. Die Knochenbildung tritt in den primären Chondrosarkomen zurück, sie ist in der Regel nahe des Periostes, das dem Tumor aufgelagert ist, eingetreten und entweder reaktiv vom normalen Periost aus entstanden oder ein Produkt der dichten embryonalen Bindegewebslagen in den basalen Tumortypen. Manchmal ist es histologisch sehr schwer, das Chondrosarkom von den zellreichen Formen des gutartigen Chondromyxoms zu trennen.

Histologisch geht die maligne Veränderung, die das sekundäre Chondrosarkom entstehen läßt, vom ursprünglichen Bindegewebe der zugrunde liegenden Neu-

bildung aus. An der Stelle, an der das Sarkom entsteht kommt es zuerst zur Proliferation der bindegewebigen Elemente, welche bei den gutartigen kartilaginären Geschwulsttypen nur in unbedeutenden Anteilen vorhanden und beim primären Chondrosarkom immer mit knorpeligen Elementen untermischt sind.

8) Histogenese

Histogenetisch soll diese Geschwulst nach GESCHICKTER und COPELAND knorpeligen Gewebskeimen in den epiphysen entstammen, von denen während der Adoleszentenperiode ein gewisser 'Endspurt' ausgeht. Nach HERZOG kann dieses Sarkom auch als bösartiges Analogon zu Wucherungen am Epiphysenknorpel bezeichnet werden, die SPEISER bei der Enchondromatose sah.

Metastasen sind bei Chondrosarkomen selten und kommen meist in der Lunge vor. Auch die Metastasen können Knorpelbildung und Verkalkung der Grundsubstanz zeigen (SCHINZ und UEHLINGER; JAFFE und LICHTENSTEIN). O' NEAL und ACKERMANN berichteten von einem ungewöhnlichen Fall. Ein sehr malignes Chondrosarkom des Thorax entwickelte axilläre Lymphknotenmetastasen, die histologisch genau so aussahen wie der Primärtumor und hyaline Stroma enthält.

9) Therapie und Prognose

Spontanheilungen sind beim Chondrosarkom nicht bekannt. Das Chondrosarkom ist nach LIEBEGOTT strahlenunempfindlich und er empfiehlt daher nur eine chirurgische Behandlung, die radikal durchgeführt werden muß. Es bieten sich dabei günstige Heilungsaussichten. In 50 Prozent der Fälle Fünfjahresheilung. Von den an der Münchner Universitätsklinik untersuchten 11 Fälle von Chondrosarkomen wurden zwei Fälle nur bestrahlt. Sie zeigten eine Überlebensdauer von zwölf und fünfzehn Jahren.

LINDBOM, SÖDERBERG und SPJUT sind dafür, daß einer chirurgischen Behandlung eine Biopsie vorangeht. Eine Biopsie kann nach ACKERMANN und O' NEAL nicht immer die Schwierigkeit einer Diagnose klären, da das kleine Gewebstück nicht typisch zu sein braucht. Dies ist der Fall, wenn die Probeexcision massenhaft hyaline Stroma aufweist mit wenig Zellen. Einige osteogene Sarkome zeigen umfangreiches Knorpelgewebe und Probeexcisionen in diesen Fällen können als Chondrosarkome diagnostiziert werden, eine unklare Diagnose der viel gefährlicheren Tumorart. Bei LINDBOM, SÖDERBERG und SPJUT kam es bei nur lokaler Resektion in 11 Fällen von fünfzehn zu Recidiven. Sie bezeichnen auch die Hemipelvektomie als erfolgreichste Behandlungsmethode der Chondrosarkome des Beckens.

Hinsichtlich der Prognose überschreitet die durchschnittliche Lebensdauer bei den

Chondrosarkomen in der Regel nicht zwei bis drei Jahre; in einer kleinen Zahl wird die Lebensdauer nach mehreren Recidiven auf vier bis acht Jahre angegeben (BUDD und MAC DONALD)! Der Prozentsatz der tatsächlichen Heilungen beträgt bei den sekundären Chondrosarkomen 27 % (GESCHICKTER und COPELAND).

IV. EWINGSARKOM

Rundzellensarkome sind seit Mitte des vorigen Jahrhunderts bekannt. VIRCHOW beschrieb in seiner Arbeit "die krankhaften Geschwülste" Fälle, die dem heutigen Ewingsarkom entsprechen. 1886 berichtete MARCHAND (z. m. BETHGE) über einen Fall von allgemeiner, fast über das ganze Skelett verbreiteter Sarkomatosis. Histologisch fand sich überall unter dem Periost und auch im Mark Wucherungen aus kleinen Rundzellen, vom Aussehen der Markzellen.

1920 sonderte EWING aus den klein und rundzelligen Knochensarkomen eine Gruppe ab, die er zunächst als "diffuses Endotheliom des Knochens" später als "endotheliales Myelom" bezeichnete. In seiner Arbeit "a review and classification of bone sarcomas" aus dem Jahre 1922 hatte EWING schon 10 Fälle für das "diffuse Endotheliom" zur Vergütung. Es bezeichnete als charakteristisch für den Tumor das Vorkommen im jugendlichen Alter (alle Kranken unter 21 Jahren, davon 5 mit 14 Jahren), die Bevorzugung der Diaphysen der langen Röhrenknochen und des Beckens, den langsamen Beginn, der oft mit Schmerzen verbunden ist, die Metastasierung in das Skelett und als das bedeutendste Merkmal, die Strahlenempfindlichkeit des Tumors.

Die Bearbeiter des amerikanischen Knochensarkomregisters, neben EWING noch BLOODGOOD und CODMAN, konnten sich über den endothelialen Ursprung der Geschwulst nicht einigen. Sie setzten für das Register die Bezeichnung 'EWING TUMOR' fest. 1926 überschreibt CONNOR seinen Bericht über 52 Fälle aus dem amerikanischen Registermaterial 'Endothelial Myeloma Ewing'. Er machte diese Unterscheidung um den Tumor von anderen Myelomformen abzugrenzen. Er begründet die Benennung weiter damit, daß er die Tumoren von dem Reticuloendothel des Knochenmarks ableitet. Er unterscheidet in Anlehnung an EWING drei Gruppen

- 1) Angioendotheliome, die in Richtung des Gefäßgewebes sich entwickeln. Peritheliale Strukturen seien dabei etwas Gewöhnliches.
- 2) Diffuse endotheliale Myelome. Die Zellmassen treten in großen oder kleinen Läppchen ohne bestimmte Struktur auf. Manchmal liegen sie in Reihen oder

bilden Alveolen und rosettenartige Strukturen, mit Blut oder anderen Flüssigkeiten im Zentrum.

3) Reticulärer Typus. Neigt zum angiomatösen Typus auf der einen, zum diffusen Typus auf der anderen Seite. Er besteht aus charakteristischen hellen Zellen die sich oft zu einem 'spitzentuchartigen' Netzwerk verbinden.

KOLODNY überschreibt seine 40 Fälle mit Ewingsarkomen, nicht Ewingtumor. Die Bezeichnung Tumor ist eigens für den gutartigen Riesenzelltumor reserviert. 1931 berichtet W. B. COLEY zusammenfassend über seine Erfahrung und seine Fälle, die einen nicht geringen Teil des amerikanischen Registers ausmachen.

GESCHICKTER und COPELAND bestätigen mit ihrem Material von 60 Fällen in der ersten Auflage ihres Buches 1931 von 122 Fällen in der zweiten Auflage 1936 im allgemeinen die Beobachtungen von EWING, CONNOR und KOLODNY. 1936 hängten sie ein weiteres Kapitel an mit der Überschrift 'atypische Ewingsarkome'. Die Tumorzellen sind von verschiedener Größe, darunter sind Tumorrisenzellen ähnlich denen, die beim Morbus Hodgkin gefunden werden. Die Tumorzellen sind nahezu doppelt so groß wie die der Ewingsarkome. GESCHICKTER und COPELAND glauben an ein undifferenziertes Stadium in der Entwicklung der Ewingsarkome und bezeichnen sie als 'reticulum-cell-variant der Ewingsarkome.

OBERLING veröffentlichte 1928 vor COLEY, GESCHICKTER und COPELAND 'les reticulosarkomes et les reticuloendotheliosarkomes de la moelle osseuse'. Er beschrieb 7 Fälle. Auch er unterscheidet wie CONNOR drei Gruppen.

- 1) Undifferenziertes embryonales Reticulumsarkom
- 2) Differenziertes Reticulosarkom
- 3) dieses läßt weitere Entwicklungsrichtungen erkennen
 - a) in endothelialeem Sinne
 - b) in myelidem Sinne
 - c) in lymphoiden Sinne

CONNORs diffuses Endotheliom entspricht seinem undifferenzierten Reticulosarkom. CONNORs reticulärer Typ ist seinem differenzierten Reticulosarkom gleichzusetzen, und das Angioendotheliom CONNORs seinem Reticuloendotheliom.

1932 beschrieben OBERLINGER und RAILEANU neue Fälle von Reticulosarkomen des Knochenmarks. Neben den undifferenzierten Reticulosarkomen die sie in allen Fällen gesehen haben wollen, haben sie bei 7 Fällen die Bildung von reticulären Fasern beobachtet. 1928 hat BORAK in der deutschen Literatur die Sonderstellung des Ewingsarkoms betont. OBERNDORFER bezeichnet das Ewingsarkom als undifferenziertes 'Alveolarsarkom', das von kleinen gleichmäßigen runden oft syncytial zusammenhängenden Zellen aufgebaut wird und sicher von

markbildenden Elementen ausgeht. KONJETZNY beschreibt in seiner Knochenarbeit 1933 auch das Ewingsarkom. In einem ausführlichen Referat hat HELLNER mit eigenen Fällen zu dem Ewingsarkom Stellung genommen. Er tritt entscheidend für die Namengebung von OBERLING und RAILEANU ein.

1) Häufigkeit des Vorkommens

Das Ewingsarkom ist viel seltener als das osteogene Sarkom, aber häufiger als das Reticulosarkom. Es nimmt im Durchschnitt 11,6 % der primären malignen Knochengeschwulste ein.

KOLODNY	6 %
GESCHICKTER	14,1 %
COPELAND	
W. B. COLEY	15 %
MEYERDING	26,9 %
EWING	16,5 %

2) Alter und Geschlechtsverteilung

Das Ewingsarkom bevorzugt das Kindes- und jugendliche Alter. Es gibt einige wenige Beobachtungen beim Erwachsenen. 95 % der Patienten sind im Alter unter 50 Jahren (GESCHICKTER und COPELAND). Das männliche Geschlecht ist doppelt so häufig befallen wie das weibliche.

Tab. XIV Alter beim Ewingsarkom (z. n. BETHGE)

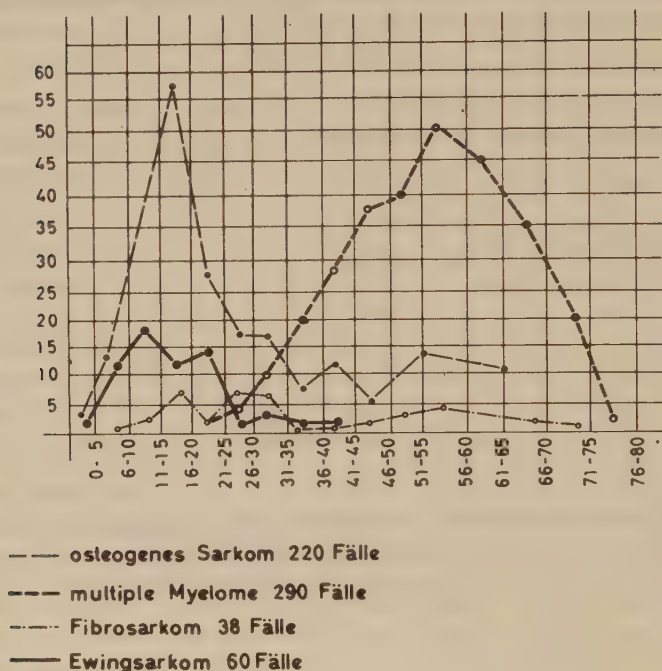
Jahre	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	zus.
HAMILTON	4	15	5	1	2	2				29
COLEY										
HIGINBO- THAN										
BOWDEN	23	38	27	3						91
ÜHLINGER										
BOTSZTEJN	4	8	2	2	2		1	1	1	21
SCHINZ										
GESCHICK- TER										
COPELAND	43	70	31	9	4		2			159
Mc SWAIN										
BYRD										
JNMAN	5	9	3	1	2					20
SWESON	3	10	5	3	3			2		26
	82	150	73	19	13	2	3	3	1	346
%	24	43,4	21,1	5,5	3,8	0,6	0,9	0,9	0,38	100

Tab. XV Geschlecht beim Ewingsarkom (z. n. BETHGE)

Name d. Autoren	männlich	weiblich
CHRISTENSEN	69,1	30,9
KOLODNY	ca. 75	25
MEYERDING	71,9	28,1
STOUT, SWENSON	58,5	41,5
COLEY, HIGINBOTHAM,		
BOWDEN	69	31
GESCHICKTER u. COPELAND	62,4	37,6

Altersverteilung des Ewingsarkoms im Vergleich mit den anderen Geschwülsten
(aus GESCHICKTER und COPELAND 'Tumors of bone' S. 385 1931)

Zahl der Fälle



3) Verteilung im Skelett

Bevorzugt werden die langen Röhrenknochen und Plattenknochen. Von CAMPBELL wird die Reihenfolge der Häufigkeit folgendermaßen angegeben: Schienbein, Oberschenkel, Oberarm, Wadenbein, übrige Röhrenknochen, Becken, Schulterblatt, Schlüsselbein und Rippen. Nach GESCHICKTER und COPELAND wird am häufigsten Femur und Tibia befallen. An sie schlossen sich der Häufigkeit nach Fibula, Humerus, Ulna weiter hinten Femur. Im Gegensatz zu den osteogenen Sarkomen tritt das Ewingsarkom nicht selten in Schlüsselbein, kurzem Knochen der Füße, Rippen, Wirbel, Unterkiefer und Schädel auf. Das Ewingsarkom befällt in der Hauptsache die metaphysennahen Diaphysenabschnitte der langen Röhrenknochen. Nach COLEY, HIGINBOTHAM und BOWDEN haben 82,2 % der Tumoren ihren Ursprung in der Diaphyse und 17,8 % in der Metaphyse. Die Epiphysenenden werden sehr selten primär befallen (BORAK, EWING, HERZOG). KOLODNY glaubt, daß die Epiphyse nicht absolut immun gegen das Ewingsarkom sei. Bei GESCHICKTER und COPELAND war die Epiphyse nie primär miterfaßt, in einigen Fällen sekundär.

Beim Auftreten des Tumors in dem Rumpfskelett und den proximalen Extremitäten müssen die Carcinommetastasen und ein extraossärer Primärtumor, der auf den Knochen übergreifen kann, ausgeschlossen werden. Der Hirnschädel ist die Prädelektionsstelle der Retinoblastome, Neuroblastome, Myelome Chloromen, der Hand-Schüller-Christian'schen Erkrankung, eosinophilen Granulomen und Tumormetastasen. Der Gesichtsschädel vor allem für lymphocytäre Geschwülste und undifferenzierten Carcenomen des Nasenrachenraums. Der Wirbel ist bevorzugter Sitz von Metastasen aller Art der multiplen Myelome, der Knochenangiome und der Lymphogranulomatose. Neuroblastome des Sympaticus, die in der Nähe des Wirbels liegen, können diesen zerstören.

Die pathologischen Frakturen treten selten und zwar nur in zwei bis 5 Prozent der Fälle als Frühsymptome auf. BORAK beobachtete unter seinen 8 Fällen 5 Spontanfrakturen. Von den Patienten wird das Trauma meist als Ursache der Krankheit angesehen. Fast alle Autoren léhnen einer ursächlichen Zusammenhang zwischen einem Trauma und dem Ewingsarkom ab (KONJETZNY, HELLNER).

4) Klinik

Die Dauer der Anamnese beim Ewingsarkom ist im allgemeinen kurz. GESCHICKTER und COPELAND beschrieben einen Fall, bei dem die Geschwulstentwicklung 7 Jahre dauerte. Als häufigstes und hervorstechendstes Krankheitssymptom werden in den meisten Fällen Schmerzen angegeben. Bei GESCHICKTER und COPELAND war es bei 84 % der Fälle. Bei 35 % der Fälle waren sie das erste Symptom. Bei diesen unbestimmten Schmerzen zu Beginn der Krankheit wird oft beim Ewingsarkom wie auch bei den anderen Knochentumoren die Fehldiagnose Rheumatismus oder Wachstumsschmerz gestellt. Die Beschwerden, Schmerzen und Schwellungen können zurückgehen oder verschwinden. Nach einem beschwerdefreien Intervall kommt es wieder zum Auftreten von Schmerzen und Schwellungen. Die Schmerzen haben einen stechenden und bohrenden oder ziehenden Charakter. Sie werden durch Ruhe nicht gebessert und treten nachts heftiger auf. Bei der Erkrankung findet man so gut wie immer auch Fieber, das sich zwischen 37 und 40 Grad bewegt (HELLNER). Es hat den gleichen intermittierenden Charakter wie der Schmerz und die Schwellung. EWING, W. B. COLEY u. POMERANZ meinten, daß das Fieber zusammen mit anderen entzündlichen Symptomen beim Ewingsarkom auf einen möglichen Zusammenhang mit einer unbekannten Infektion hinweisen. HAMILTON nimmt als Ursache des Fiebers, der Leukocytose und der intermittierenden Schmerzen die Hämorrhagien in das Tumorgewebe an. KOLODNY, SCHINT und UEHLINGER erklären das Fieber als Ausdruck einer Knochenmarksschädigung.

Auf Grund der klinischen Symptome, Schmerzen, Schwellungen und Fieber mit intermittierendem Charakter kommt es häufig zur Diagnose Osteomyelitis

(CAMPBELL, EWING, HELLNER, KOLODNY). Sie ist so häufig, das KOLODNY sie geradezu als charakteristisch für das Ewingsarkom bezeichnet.

In 90 % der Fälle war ein Tumor zu tasten. HAMILTON machte die Beobachtung, daß ein schnelles Tumorwachstum stets mit einer Pulsbeschleunigung einhergeht. Er hält die Pulsbeschleunigung für eine prognostisch wertvolles Kriterium beim Ewingsarkom. Nach seiner Erfahrung bewährt sich die Messung der Pulsfrequenz zur Aufdeckung verborgener Metastasen.

Bezeichnend für die Krankheit ist auch, daß der Tumor seine Größe wechselt und manchmal ganz verschwinden kann (GESCHICKTER und COPELAND, CONNOR, KOLODNY).

5) Röntgenbild

Das Röntgenbild ist nicht pathognomisch, aber doch recht charakteristisch. Nach SCHINZ zeigen Früh- und Spätstadien differente Bilder. Einige Wochen nach Beginn der Schmerzen sind die Strukturstörungen in den langen Röhrenknochen sehr gering. Sie sind meist erst nachträglich erkennbar, nachdem man die Lokalisation des Tumors anhand späterer Bilder erkennt. Es entstehen in der Spongiosa zentralgelegene mottenfraßähnliche Aufhellungen. Die Corticalis wird sehr bald beteiligt. Dadurch daß die Haverschen Kanäle mit Geschwulstzellen ausgefüllt werden, kommt es zur Erweiterung dieser und zur Auflockerung der Rinde. Die Rinde bekommt ein streifiges und herdförmig-fleckiges Aussehen. Das abgehobene Periost bildet neue Knochenschichten, die ein oder mehr aufeinanderfolgend zur Schaftachse parallel verlaufen. Es entsteht das typische Zwiebelschalenbild. Es ist nicht bezeichnend nur für das Ewingsarkom. KONJETZNY sah es auch bei einer chronisch verlaufenden Herdosteomyelitis des Femurschaftes. Die Knochenzerstörung steht anfangs nicht im Vordergrund. GESCHICKTER und COPELAND beobachteten in ihren Frühfällen Verdickungen und Verdichtungen der Struktur des Knochens. Die Periostreaktion ist im Frühstadium sehr gering vorhanden. Im Spätstadium beherrscht die von innen nach außen fortschreitende Osteolyse das Bild. Der Knochen kann auf lange Strecken wie ausradiert sein, SCHINZ und UEHLINGER geben ein schönes Bild dieses 'Tabula-rasa' Stadiums.

CAMPBELL hat die Entwicklung der röntgenologischen Veränderungen in 3 Stadien eingeteilt:

- 1) Verdichtung des Knochenschaftes ohne Periostreaktion
- 2) Das typische Eindringen des Tumors in die Corticalis mit Ausdehnung streifenartiger Umbildung und Zerstörung. Reaktive Knochenneubildung des Periostes in Schichten (Zwiebelschalenbild).
- 3) Auflösung der periostalen Schichten und des Schaftes mit Ausbreitung des

Tumors auf die benachbarten Weichteile. Die Periostreste sind als Sporen an den Übergangsstellen vom normalen Schaff zum Tumor sichtbar.

Wie anfangs erwähnt, hat das Ewingsarkom nicht immer das Röntgenbild. In 15 - 20 % der Fälle zeigt es die zwiebelschalenartige Periostschichtung. Andererseits werden lamelläre periostale Anlagerungen an den Röhrenknochen auch bei anderen Erkrankungen gefunden, zum Beispiel bei blanden Osteomyeliten. HELLNER erwähnt GARRES sklerosierende Osteomyelitis. Weiterhin zeigen alle malignen Tumoren vorwiegend peristale Reaktionen. Auch die Chondrome, das eosinophile Granulom, die Knochentuberkulose, Möller-Barlowsche Erkrankung, Rachitis, kongenitale Lues u. a. Die flachen Knochen weisen für Ewing überhaupt keine typischen Veränderungen auf. Es ist so gut wie unmöglich hier eine röntgenologische Diagnose zu stellen.

6) Makroskopie

Makroskopisch liegt die Geschwulst subperiostal, anfangs angekapselt, oft durch Bindegewebssepten in Läppchen gegliedert. Das Gewebe ist von grau-weiß bis grau-rötliche Farbe. CONNOR hat sie mit Gehirnmassen verglichen. LICHTENSTEIN und JAFFE beschrieben das Gewebe als glänzend, HAMILTON als halbdurchsichtig. Die meisten Autoren bezeichnen den Tumor als weich. GESCHICKTER und COPELAND und CAMPBELL jedoch als fest. Im Tumorgewebe werden häufig Hämorrhagien und degenerative Veränderungen gefunden.

7) Histologie

Histologisch liegt ein außerordentlich zellreiches, undifferenziertes Grundzellensarkom vor. Die Zellen sind anaplastisch, die Kerne groß, polymorph, oft nackt, viele weisen zum Teil atypische Mitosen auf. Die Zellen sind entweder diffus gestreut nach der Wuchsart der Sarkome, oder sie liegen in strangartigen Verbänden carcinomartig (ALBERTINI). Nach ALBERTINI trifft die alte Bezeichnung von OBERNDORFER Alveolarsarkom nicht zu, da die Zellen nie nach Art der epithelialen Verbände geschlossen liegen. In den undifferenzierten Abschnitten fehlt die faserige Zwischensubstanz. Die Reticulinfasern sind in den am meisten entdifferenzierten Zellhaufen nicht vorhanden (ALBERTINI). SIRSAT beobachtete dies als charakteristisches Zeichen bei seinen Fällen. Es gibt auch Abschnitte mit Zelldegeneration im Sinne der Pyknose oder artifiziellen Kernschädigung infolge mechanischer Quetschung. Solche Veränderungen sieht man im Ewingsarkom häufig, daß man sie als pathognomisch bezeichnen kann. Die mechanische Lädierbarkeit ist ein Zeichen der allgemeinen Empfindlichkeit der Zelle und somit auch gegen radioaktiven Strahlen (ALBERTINI).

Die Kerne enthalten feinverteiltes, staubförmiges Chromatin. Es findet sich eine

feine Kernmembran. Ein Nucleolus ist nicht (HELLNER) oder nur selten (EWING) nachweisbar. Es sind im allgemeinen keine deutlichen Zellgrenzen zu erkennen. Das Cytoplasma tritt besonders bei dichter Lage der Zellen kaum in Erscheinung und ist nur ein dünner Saum um den Kern herum, da es sich nur wenig anfärbt. Nach GESCHICKTER und COPELAND acidophil, nach HELLNER und OBERLING basophil. Die Zahl der Mitosen und Pyknosen ist unterschiedlich. GESCHICKTER und COPELAND fanden bei ihren Fällen häufig Mitosen. CAMPBELL und HAMILTON haben ein Graduierungsschema aufgestellt. Sie meinen durch die Anzahl der Mitosen im Gesichtsfeld Schlüsse auf den weiteren Verlauf der Krankheit ziehen zu können.

Charakteristisch ist auch die Neigung der Sarkomzellen zu Rundgruppen, Ketten- und Ringbildung, sogenannte Rosetten. HERZOG deutet die Rosettenbildung durch Nekrosen zentraler Gefäße oder Hämorrhagien bei 'perithealer' Anordnung der Geschwulst. Bei LICHTENSTEIN und JAFFE sind die Zentren der Pseudorosetten nekrotische Tumorzellen, deren Schatten noch erkennbar sind. Entscheidend sind Felder ohne 'Pseudorosetten' und Leukocyteninfiltrate (LICHTENSTEIN). Sie können so ausgebildet sein, daß sie neoplastische Natur der Erkrankung verschleiern. Durch Glykogenegehalt der Zellen und weites argyrophiles Fasernetz sind sie vom Reticulumzellsarkom abgrenzbar (LICHTENSTEIN; HELLNER; SCHAJOWITZ; PAIS und ZANASI; UEHLINGER, BOTZSTEIN und SCHINZ; MENESI). Im Gegensatz zum Neuroblastom ist der Rosettenkern aber fibrillenfrei.

Das Ewingsarkom ist sehr gefäßreich. Hämorrhagien in vorgeschrittenen Fällen in das Tumorgewebe sind nicht selten (HELLNER; SIRSAT). Nach den Ansichten der meisten Autoren ist das Tumorgewebe nicht imstande Knochen zu bilden, also in eine osteoblastische Differenzierung einzutreten. CONNER; KOLODNY und W. B. COLEY; JOHANSON halten die Knochenbildung für jedoch möglich. GESCHICKTER und COPELAND nur auf reaktiver oder regenerativer Grundlage. HELLNER konnte sich von einer Knochenbildung der Geschwulstzelle nicht überzeugen.

8) Histogenese

Die Histogenese des Ewingsarkoms ist noch vollkommen ungeklärt. Nach EWING entwickelt sich das Sarkom aus perivaskulärem Endothel, das angioblastische Fähigkeiten hat. CONNOR folgt MIXIMOW und nimmt die Entstehung des Tumorgewebes aus dem Reticuloendothel des Knochenmarks an, das aus den primitiven Reticulumzellen aufgebaut wird. Den Versuch CONNERS, das Ewingsarkom in verschiedene Typen zu unterscheiden, lehnt KOLODNY ab. Auch EWINGS Behauptung 'perivaskuläres Endotheliom' ist nicht bewiesen. Nach KOLODNY ist an eine Beziehung zu 'lymphogenen Störungen' zu denken. Es sei von Bedeutung, daß in der Umgebung der Ewingssarkomwucherungen im Knochenmark blutbildende

Elemente fehlen. GESCHICKTER und COPELAND nehmen an, daß der Tumor vom perivaskulären Lymphgewebe der Haverschen Kanäle ausgeht, und daß es wahrscheinlich ein primäres Lymphom des Knochens ist. DE SANTO und HAMILTON haben sich der Auffassung angeschlossen. Nach GESCHICKTER und COPELAND müsse die Klassifizierung 'Endotheliom' aus verschiedenen Gründen abgelehnt werden. Die Endotheliome reagieren auf Radiumbestrahlung wenig oder gar nicht. Die Ursprungszellen sind nach HELLMER HERZOG; OBERLING die Reticulumzellen. Nach OBERLING hat die retikuläre Zelle multipotentielle Eigenschaften und ist fähig sich zu reifen retikulärem Gewebe, zu Zellen endothelialen Charakters und hämopoetischen Formen zu differenzieren. KRAYENBRUHL ist der Ansicht, daß die Mutterzelle eine dysontogenetisch entstandene Zelle des Knochenmarks ist. Sie ist einer Reticulumzelle wohl ähnlich, hat aber doch ganz andere biologische Eigenschaften. BERGSTRAND leitet die Sarkomzelle von dem mesenchymalen Blastom in einem sehr frühen Stadium der Skelettbildung ab.

Die schlechte Prognose des Ewingsarkoms beruht auf der großen Metastasierungsfähigkeit des Tumors. Sie ist stärker als bei jedem anderen Knochenneoplasma (COLEY, HIGINBOTHAM und BOWDEN). Die Metastasen treten gewöhnlich einige Monate nach Beginn der Krankheit auf. GESCHICKTER und COPELAND beschreiben auch Spätmetastasen, die erst nach Jahren auftreten. Spätmetastasen, die nach symptomfreien Jahren auftreten, sprechen mehr für das primäre Reticulumzellsarkom des Knochens und nicht für das Ewingsarkom. Die Metastasierung ist meistens mit einem Fieberschub und Schmerzen verbunden (COLEY, HIGINBOTHAM und BOWDEN). Ungeklärte Temperaturerhöhung muß daher immer auf ein eventuell sekundäres Wachstum lenken. Metastasen werden in den Lungen- und Lymphknoten gefunden. Nach BÜHLINGER, BOTSZTEJN und SCHINZ gehören die reionären Lymphknotenmetastasen nicht zum Krankheitsbild des Ewingsarkoms. Nach KOLODNY und HERZOG sind bei der Lymphknotenvergrößerung wirklich um eine histologische gesicherte Geschwulst handelt und nicht um eine reaktive Erscheinung, muß man bei der Knochenveränderung eher an ein Reticulumzellsarkom des Knochens oder an ein Lymphosarkom denken, als an ein Ewingsarkom. Die auffälligste Erscheinung der Metastasierung beim Ewingsarkom ist die multiple neue Tumorbildung im Skelettsystem (GESCHICKTER und COPELAND; COLEY, HIGINBOTHAM und BOWDEN). Die Aussaat ist am häufigsten im Schädel und es ist auch meistens die erste Lokalisation der Knochenmetastasen. Die Metastasen gleichen in vieler Hinsicht dem Primärtumor. Beim Nachweis von Metastasen besteht keine Aussicht auf Heilung mehr (COLEY, HIGINBOTHAM). Eine Kachexie stellt sich bald ein und der letale Ausgang ist nicht mehr aufzuhalten. Röntgenbestrahlung bringt eine Linderung, obwohl der sekundäre Tumor etwas resistenter ist (COLEY, HIGINBOTHAM). Es wird die Frage aufgeworfen, ob es sich um eine Metastase eines Primärtumors handelt oder um eine multizentrische Entstehung des Ewingsarkoms, also eine Systemerkrankung des Knochenmarks.

GESCHICKTER und COPELAND; CONNOR; CAMPBELL; HERZOG sind der Auffassung, daß es sich um echte Metastasen bei den Knochenherden handelt. Dafür spricht, daß Ewingsarkome durch ausschließliche Behandlung der Primärtumoren, zum Beispiel eine Amputation geheilt worden sind (EWING).

9) Therapie

Spontanheilungen beim Ewingsarkom sind nicht bekannt. Die Strahlenempfindlichkeit ist nicht gleichbedeutend mit Heilbarkeit. Nach GESCHICKTER und COPELAND soll der Tod durchschnittlich in 9 1/2 Monaten eintreten. Mit radikaler chirurgischer Behandlung, Röntgen und Radiumbestrahlung sollen in einigen Fällen Erfolge erzielt worden sein. Ein chirurgischer Eingriff ist nur dann vertretbar, wenn der Tumor nicht multizentrisch entsteht und die später beobachteten Knochenherde keine Metastasen sind. Das chirurgische Vorgehen kann allein in Amputation und der Exarticulation bestehen. Das Vergleichen des pathologisch-anatomischen Befundes mit dem Röntgenbild haben gezeigt, daß das Tumorstadium weit ausgedehnter ist als das Röntgenbild es zeigt. Die therapeutischen Konsequenzen sind, daß man oberhalb des erkrankten Knochens absetzen muß. Resektion, Excision und Exchochleationen des Tumors sind wegen der Bösartigkeit und Ausdehnung ungenügend.

'Der Tumor schmilzt bei der Bestrahlung wie Schnee in der Sonne' (EWING). Darauf setzte man in der Strahlentherapie seine Hoffnungen. Zwar verschwindet bei einer geringen Strahlendosis der Tumor vollständig, und wenn der Knochenprozeß nicht zu weit fortgeschritten ist, wird auch eine Restitution des Knochens beobachtet. Es kam aber in der Regel nach einigen Monaten zu Recidiven und Metastasen, die dann den baldigen Tod herbeiführten.

1868 hat BUSCH als erster versucht durch künstliche Infektion - Erysipel - einen malignen Tumor therapeutisch zu beeinflussen. Er hatte damals in einem Fall vorübergehend einen Erfolg.

1891 hat W. B. COLEY die Stoffwechselprodukte des Streptococcus erysipalatosus systematisch auf ihre Wirkung auf maligne Tumoren untersucht. Später führte er noch ein Bakterium prodigiosum hinzu. Die Stoffwechselprodukte dieser beiden Mikroben sind später als COLEYS Toxine bekannt geworden. COLEY berichtet über 10 Fälle im Jahre 1939. Davon sind zwei gestorben, 8 Fünfjahresheilungen. Er macht selbst die Einschränkung, daß ihm die Zahl der Fehlschläge nicht bekannt geworden sind. Sein Sohn B. L. Coley konnte keinen Fall berichten, der allein mit COLEYS Toxinen geheilt wurde.

BETHGE schlägt eine Injektionsbehandlung mit einem radioaktiven Stoff vor, der sich selektiv im Tumorgewebe anreichert, oder eine injizierte Substanz, die in

den besonderen Tumorstoffwechsel störend eingreift, ohne den normalen Zellstoffwechsel zu berühren.

Tab. XVI Nicht behandelte Fälle von Ewingsarkomen

Autor	Zahl d. Fälle	gestorben
CAMPBELL	6	6
MEYERDING	8	8
GESCHICKTER		
COPELAND	12	12
	26	26=100 %

Tab. XVII radikale chirurgische Therapie

Autor	Zahl d. Fälle	gest.	überlebt weniger als 5 Jahre	mehr als 5 Jahre
SIMMONS	4	4		
HAMILTON	3	2		1
SWENSON	3	3		
GESCHICKTER				
COPELAND	37	26	3	8
HELLNER	2	1	1	
	49	36	4	9
		73,5 %	8,2 %	18,3 %

18,3 % nach radikaler chirurg. Behandlung

Tab. XVIII Strahlentherapie

Autor	Zahl d. Fälle	gest.	überlebt		Metastasen od. Recidiv n. 5 Jahren
			unter	über	
			5 Jahren		
W. B. COLEY(1935)	26	26			
	24	21	3		
SIMMONS(1939)	4	4			
HAMILTON(1940)	8	8			
SWENSON	15	10	3	1	1 (6 1/4 J)
LICHTENSTEIN	17	16			1 (5 1/2 J)
JAFFE (1947)					
UEHLINGER					
BOTSZTEJN (1948)	18	12	5	1	
SCHINZ					
GESCHICKTER	44	37	4	3	
COPELAND					
HELLNER (1935)	3	3			
	159	137	15	5	2
		86, 2%	9, 4%	3, 1%	1, 3%
		3, 1% nach Anwendung der Strahlentherapie			

Tab. XIX Verlauf des Ewingsarkoms

COLEY 97 Fälle (Mem. Hosp. 1919-41)

Histologisch verifizierte Fälle

Mißerfolge:

gestorben 88

aus den Augen verloren 4

Erfolge:

Fünfjahresheilung 5 = 5, 1 %

Tab. XX Behandlung von geheilten Ewingsarkomen

COLEY im gesamten 11 Fälle, 6 männl. 5 weibl. Jüngste 7 Jahre
älteste 46 Jahre.

Befallene Knochen

Tibia	3
Fibula	2
Femur	2
Humerus	1
Scapula	1
Kiefer	1
Rippe	1

Behandlung:

chirurg. : amputiert	9 (3 vorher reseziert)
nur reseziert	1
Bestrahlung allein	1

Operation und Behandlung 10

Die hohe Prozentzahl 18,3 % bei der chirurgischen Therapie ist mit einiger Skepsis zu betrachten. Es könnten darunter noch Reticulumzellsarkome des Knochenmarks befinden. Die Abgrenzung erfolgte erst 1939 durch PARKER und JACKSON. Die Behandlung mit den besten Aussichten wird die radikale chirurgische zusammen mit einer intensiven Röntgenbestrahlung sein. HELLNER; CAMPBELL; COLEY; EWING empfehlen die Excision des unter der Bestrahlung zu einer fibrösen oder ossifizierten Masse geschrumpften Resttumors, notfalls zur Recidivvermeidung auch die Amputation. MEYERDING; UEHLINGER ziehen die Bestrahlung den anderen Behandlungen vor.

10) Prognose

Die Prognose des Ewingsarkoms ist schlecht. COLEY berichtet über 97 histologisch verifizierte Fälle, von denen nur 5 eine Fünfjahresheilung erreichten. Einer davon starb nach 5 1/2 Jahren an Knochenmetastasen. Es ergibt sich eine Quote von 5,1 %. Er stellte ferner aus dem amerikanischen Knochensarkomregister 11 geheilte Fälle zusammen. Die Geheilten sind operiert und bestrahlt worden, und zwar sind 3 reseziert und dann amputiert worden, 9 amputiert und 1 nur reseziert. Nur ein Fall wurde allein bestrahlt. Mc SWAIN; BYRD und IMMON machten eine Literaturzusammenstellung bei der sie von 386 Fällen von Ewingsarkomen 48 = 12,4 % Fünfjahresheilungen errechneten. DAHLIN, COVENTRY und SCANLON

stellten 165 Fälle von Ewingsarkomen aus der Mayo Klinik zusammen. 22 davon zeigten im histologischen Schnitt größere Zellen als die übrigen 143 Tumoren. 20 Patienten überlebten die Fünfjahresgrenze. 11 wurden bestrahlt, 3 davon wurden noch amputiert, nachdem Recidive nach 3, 4 und 11 Jahren nach der Bestrahlung auftraten. 7 wurden amputiert und bei zwei Patienten war die erste Behandlung die Excision.

11) Differentialdiagnose: Ewingsarkom oder Reticulumzellsarkom

Auch heute noch ist es eine Schwierigkeit, das primäre Reticulumzellsarkom des Knochens vom Ewingsarkom zu unterscheiden. Bei den Fällen, die vor 1940 beschrieben worden sind und als Ewingsarkome diagnostiziert wurden, handelt es sich bei einem Teil sicher um Reticulumzellsarkome. Von den 17 Reticulumzellsarkomen, die PARKER und JACKSON 1939 veröffentlichten, waren 7 vorher als Ewingsarkome diagnostiziert worden.

STEWART hat bei der Überprüfung der 15 Fünfjahresheilungen der Ewingsarkome in dem Material des Knochensarkomregisters 3 Reticulumzellsarkome herausgefunden.

Das Ewingsarkom tritt im jüngeren Alter auf als das Reticulumzellsarkom. Beim überschreiten von 35 Jahren ist es wahrscheinlicher, daß ein Reticulumzellsarkom vorliegt, als ein Ewingsarkom. Auch zeigt das Reticulumzellsarkom des Knochens nicht die Symptome der Lokalen Entzündung (SCHINZ, UEHLINGER) und die allgemeinen entzündlichen Symptome wie Fieber und Leukocytose (PARKER, JACKSON). Im Knochen kommt das primäre Reticulumzellsarkom häufig in der Gelenknähe vor. Es wurde nicht selten eine Gelenkbeteiligung beobachtet, die beim Ewingsarkom nicht gefunden wurde (SCHINZ, UEHLINGER). Auffallender als beim Ewingsarkom ist der gute Allgemeinzustand des Kranken beim Reticulumzellsarkom im Gegensatz zu dem ausgedehnten lokalen Allgemeinbefund im Knochen.

Da der Röntgenbefund bei beiden Krankheiten nicht immer ganz charakteristisch ist, ist der röntgenologische Unterschied sehr schwierig (COLEY, HIGINBOTHAM). Beim Fortschreiten der Krankheit beim Reticulumzellsarkom wird im Markraum eine fleckige Neubildung beobachtet (UEHLINGER). Das Ewingsarkom weist am Anfang eine reaktive Knochenbildung, aber im weiteren Verlauf eine destruktive Erscheinung auf. Die periostale lamelläre Reaktion ist beim Ewingsarkom etwas ausgesprochener als beim Reticulumzellsarkom (COLEY, HIGINBOTHAM). Dagegen treten die Spiculabildung häufiger beim Reticulumzellsarkom auf (UEHLINGER).

Charakteristisch ist das histologische Bild. Das Reticulumzellsarkom unterscheidet

sich deutlich durch seine Polymorphie der Zellen, die Zellgröße und das reichliche Protoplasma (PARKER, JACKSON; UEHLINGER) von dem einförmigen mikroskopischen Bild des Ewingsarkoms. Die Lagerung der argentophilen Fibrillen zwischen den einzelnen Zellen des Reticulumzellsarkoms haben PARKER und JACKSON als ein besonderes diagnostisches Zeichen angegeben.

Es besteht auch ein Unterschied in der Art der Metastasierung. Beim Ewingsarkom werden sehr viel häufiger Lungen und Knochenmetastasen beobachtet, beim Reticulumzellsarkom überwiegen die Lymphknotenmetastasen.

Die Tumoren sind beide strahlenempfindlich, das Ewingsarkom in etwas stärkerem Ausmaß. Die Bestrahlungsergebnisse zeigen einen Unterschied. Beim Ewingsarkom in noch nicht weit vorgeschrittenen Fällen zeigt sich die Wirkung der Röntgenbestrahlung in einer Restitution des Knochens, beim Reticulumzellsarkom in der Bildung einer Knochennarbe (UEHLINGER).

Das primäre Reticulumzellsarkom hat eine bessere Prognose. Dies zeigt sich in dem viel langsameren Verlauf und was besonders wichtig ist, in den weit aus besseren Therapieergebnissen. Die Prognose beim Ewingsarkom ist allgemein infaust. Beim Reticulumzellsarkom kann man sie bei entsprechend frühzeitiger Behandlung als relativ günstig bezeichnen.

V. PRIMÄRE RETICULUMZELLSARKOM DES KNOCHENS

Das Reticulosarkom mit fibrillärer Differenzierung (ALBERTINI), eine Form des Reticulosarkoms, das reifer aussieht als das typische Ewing-Sarkom, ist im Knochen selten. Histologisch ist das primäre Reticulumsarkom des Knochens (Rethothelsarkom) mit dem besonders im lymphatischen System, in der Milz und in der Leber auftretenden Reticulumsarkom identisch.

1896 wurde es zuerst von Kaufmann erkannt (z. n. EWING). Es wurde sehr häufig mit dem Ewingsarkom verwechselt. CONNOR beschrieb es als reticulären Typ des Ewingsarkoms. Nach OBERLING ist es ein differenziertes Reticulosarkom. Beide sind der Ansicht, daß es sich um eine Variante des Ewingsarkoms handelt. STOUT teilt diese Auffassung. ALBERTINI stellt die Frage, ob ein solcher Sonder-typus überhaupt gerechtfertigt ist, d. h. ob im Knochenmark dieser reife Typus analog des sogenannten Retothelsarkoms des lymphatischen Gewebes vorkommt, oder ob es sich nicht um Fälle von atypischen Ewingsarkomen, nämlich um Ewing-sarkom mit fibrillärer Differenzierung handelt. Diese Frage würde in der neuesten amerikanischen Literatur heftigst diskutiert. Teils wird sie bejaht, teils verneint.

(PARKER UND JACKSON 1939; LICHTENSTEIN und JAFFE; GESCHICKTER und COPELAND 1949) ROHR reiht das Retothelsarkom in die generalisierten und neoplastischen Reticulohistiocytosen ein. 1939 konnten PARKER und JACKSON eindeutig an 17 eigenen Fällen nachweisen, daß das primäre Reticulumzellsarkom des Knochens von dem Ewingsarkom klinisch und histologisch abzugrenzen ist und eine besondere Geschwulst des Knochemarks darstellt. EWING hat auch 1939 bei der Neuordnung des Knochensarkomregisters das primäre Reticulumzellsarkom des Knochens als neue Einheit unter den Knochengeschwülsten anerkannt. 1949 haben sich UEHLINGER, BOTSZTEJN und SCHINZ der Auffassung PARKERs und JACKSONs angeschlossen. Auch B. L. COLEY, HIGINBOTHAM und GWESBECK, PHEMISTER vertreten die Ansicht, daß das Reticulumzellsarkom eine besondere Geschwulstform unter den Knochentumoren darstellt. ALBERTINI sieht die Notwendigkeit der prinzipiellen Trennung des Reticulosarkoms vom Ewingsarkom nicht ein.

HÄUFIGKEIT

Es sind bis jetzt wenig Fälle in der Literatur beschrieben worden. PARKER und JACKSON fanden selbst nur 25 Fälle. W. B. COLEY teilt 23 eigenen Fälle (1929-1947), UEHLINGER, BOTSZTEJN und SCHINZ berichten über 10 Fälle. WALLS und SCHAJOWICZ über 7 Retothelsarkome.

Bei dem Material des amer. Knochensarkomregisters kamen 1939 unter 1437 primären Knochensarkomen 100 Reticulumzellsarkome, bei dem der Memorial Hospitals unter 1091 malignen Knochentumoren 58 Reticulosarkome vor.

ALTER

Das Haupterkrankungsalter liegt zwischen 25 und 50 Jahren (UEHLINGER) 45 % aller Fälle traten in einem Alter zwischen 10 und 30 Jahren und 64 % zwischen 10 und 40 Jahren auf (z. n. BETHGE). Ein deutlicher Unterschied gegenüber dem Ewingsarkom, das Kinder und Jugendliche befällt.

Das männliche Geschlecht erkrankt viel häufiger als das weibliche. Bei den 7 Fällen von WALLS und SCHAJOWICZ wurde 5 mal das männliche und 2 mal das weibliche Geschlecht befallen.

SKELETTVERTEILUNG

Das primäre Reticulumzellsarkom des Knochens tritt vorzugsweise in den langen Röhrenknochen auf. Während die Knochenmetastasen bei der generalisierten Form des Reticulumzellsarkoms am häufigsten in den Wirbeln und am Schädel auftreten (PARKER und JACKSEN). Beim primären Reticulumzellsarkom des Kno-

chens wird hauptsächlich die untere Extremität befallen und hier besonders die Kniegelenksgegend. Die am häufigsten erkrankten Knochen sind Femur und Tibia, dann der Humerus, die Wirbel, Scapula und Clavicula. WALLS und SCHA'JOWICZ beobachteten einen Fall wie die Patella befallen war. Der bevorzugte Ausgangspunkt des Tumors in den langen Röhrenknochen ist die Übergangsstelle der Diaphyse in die Metaphyse. Im Gegensatz zum Ewingsarkom ist die Epiphyse beim Reticulumzellsarkom häufig miterkrankt, ohne daß der Tumor allein auf die Epiphyse beschränkt ist. Die Ausbreitung der Geschwulst erfolgt oft innerhalb des Knochens.

Pathologische Frakturen kommen bei 21 % der Erkrankung des Reticulumzellsarkoms vor. Sie sind oft das erste Symptom der Krankheit und der Anlaß dafür, daß der Patient zum Arzt geht (PARKER und JACKSON). Sie werden fast nur bei den Primärherden beobachtet und nicht bei den Knochenmetastasen, die auch beim Reticulumzellsarkom vorhanden sind.

Das Trauma ist auch hier wie bei den anderen Knochensarkomen kein sicherer Beweis für die Entstehung des primären Reticulumzellsarkoms des Knochens.

KLINIK

Die Krankheitssymptome bestehen beim Reticulumzellsarkom schon mehrere Monate ehe der Patient den Arzt aufsucht.

Nach BETHGE, COLEY, HIGINBOTHAM und GWESBECK kommen über 70 % der Kranken erst nach einer Krankheitsdauer von wenigstens 6 Monaten und etwa 40 % nach einer von etwa einem Jahr in ärztliche Behandlung. Das ist ein Beweis dafür, daß der Verlauf des primären Reticulumzellsarkoms langsamer ist als der des Ewingsarkoms. Die ersten subjektiven Symptome sind intermittierende rheumatoide KNOCHENSCHMERZEN die nie so heftig sind wie beim Ewingsarkom (UEHLINGER). Die Schmerzen werden wie bei allen malignen Knochentumoren durch Ruhe nicht gelindert. Sie erreichen besonders nachts beträchtliche Ausmaße. Die Schmerzen werden häufig im Gegensatz zum Ewingsarkom auf das nächstgelegene Gelenk bezogen und erschweren damit die Diagnosestellung. Der TUMOR ist bei 70 % der Patienten bei der Aufnahme zu tasten. Die Zeichen einer lokalen Entzündung sind selten oder fehlen. (COLEY) Bei 13 Fällen von COLEY und Mitarbeiter war der Tumor druckschmerzhaft; davon hatten alleine 8 eine pathologische Fraktur, so daß nur bei 5 der Druckschmerz auf den Tumor zurückzuführen war. Wenn der Tumor in der Nähe eines Gelenks auftrat, war dies in Form einer Synovitis oft mitbeteiligt. Von SHERMAN und SNYDER und UEHLINGER wird angegeben, daß die Weichteiltumoren keine große Ausdehnung erlangen und im wesentlichen auf den Knochen beschränkt sind. Dagegen berichtet COLEY und M. C. CORMACK und Mitarbeiter über Weichteiltumoren, die eine größere Ausdehnung als der Knochenprozeß erreichten und gelegentlich Weichteilsarkome

vortäuschten. Charakteristisch ist die auffällige Diskrepanz zwischen guten Allgemeinbefinden und Schwere der Knochenveränderung. (PARKER und JACKSON, COLEY, UEHLINGER). Diesen Widerspruch zwischen klinischem Allgemeinzustand und dem Knochenbefund findet man bei keinem Knochensarkom, auch nicht bei dem Ewingsarkom.

Das FIEBER gehört nicht unbedingt zum charakteristischen Bild des primären Reticulumzellsarkom. PARKER und JACKSON beobachteten es bei keinem ihrer Fälle. COLEY und Mitarbeiter fanden bei 7 von 23 Fällen eine Temperaturerhöhung. Diese kann auf kurz vorhergehende Probeexcision fungöser Durchbruch des Tumors oder unabhängig vom Tumor auf zurückgeführt werden. UEHLINGER beobachtete Fieber bei 3 Patienten. 1 Metastasierung, 2 nach Bestrahlung. Beim Ewingsarkom wird im Gegensatz zum primären Reticulumzellsarkom häufiger das Auftreten von Fieber bemerkt. (COLEY) Das Blutbild zeigt in der Regel keine Anomalie. (PARKER und JACKSON) COLEY beobachtete bei 2 Fällen eine sekundäre Anämie und bei zwei eine Leukocytose.

Die Calcium und Phosphorwerte sind im Serum normal. (COLEY)

RÖNTGEN

Das Röntgenbild beim primären Reticulumzellsarkom ist auch nicht pathognomisch. Da der Tumor langsam wächst und wenig Schmerzen verursacht, sind bei der ersten Aufnahme meist bereits schon eindrucksvolle Bilder. Im Frühstadium zeigen sich fleckige osteolytische Herde im Markraum, im Spätstadium herrscht die Osteolyse vor (PARKER und JACKSON). Sie ist in einem gewissen Grad bei jedem Tumor. Daneben kommt es zu einer fleckigen Knochenneubildung des Markes. (PARKER und JACKSON, UEHLINGER). Der Mineralgehalt des Knochens bleibt erhalten, aber die Verteilung ist gestört (UEHLINGER). Aus der Kombination von Osteolyse und Osteosklerose ergibt sich eine grobsträhnige Wabenstruktur, die gelegentlich an *ostitis deformans* Paget erinnert und für das Reticulumzellsarkom sehr kennzeichnend ist. (UEHLINGER) Der erkrankte Knochen erscheint viel dichter als der gesunde. Die feine reguläre Spongiosastruktur ist durch eine grobe, unregelmäßigmosaik oder schachbrettartige ersetzt. Die Corticalis des Knochens ist nicht wesentlich ausgeweitet. Falls der Knochen verdichtet ist - SHERMAN und SNYDER haben dies nie beobachtet - sind die Schaftgrenzen unregelmäßig zackig, wellig, aber nicht spindelförmig wie beim Ewingsarkom. Die periostalen reaktiven Veränderungen sind viel weniger auffällig als beim Ewingsarkom. Sie können im geringen Maße oder überhaupt nicht vorhanden sein.

Spontanfrakturen und Probeexcisionen können das Röntgenbild maßgebend verändern. Reparative osteoplastische Reaktionen führen zu Bildung von Spiculae wie

sie osteogenen Sarkomen beobachtet werden. Durch die Bestrahlung wird die Spongiosastruktur verdichtet und vergrößert. Die Geschwulst vernarbt. Randständige Defekte werden durch neugebildete Knochen unvollständig überbrückt und osteolytische Herde mit feinmaschiger Spongiosa ausgefüllt. Das Ganze erinnert an eine chronische sklerosierende Osteomyelitis (UEHLINGER). Die Bildung von Knochennarben ist für das Reticulumzellsarkom so kennzeichnend, daß es nach Jahren die Diagnose stellen kann.

Die Abgrenzung des Tumors gegenüber dem gesunden Gewebe im Knochen und den Weichteilen ist unscharf. SHERMAN und SNYDER sehen dies als ein röntgenologisches Zeichen für das Reticulumzellsarkom an. RÖNTGENOLOGISCHE DIFFERENTIALDIAGNOSE in erster Linie ist die chronische Osteomyelitis auszuschließen. Im allgemeinen entwickelt sich diese mehr gegen die Epiphysenfuge hin, während sich das Reticulumzellsarkom mehr gegen die Diaphyse ausbreitet. Sequesterbildung spricht für Entzündung und gegen Sarkom (UEHLINGER). Bei der monostischen ostitis deformans Paget ist der Ablauf viel langsamer und die Knochenstruktur viel regelmäßiger. Da die Prognose beim Reticulumzellsarkom viel besser ist, ist die Abgrenzung gegenüber dem Ewingsarkom besonders wichtig. Bei diesem wird eine Osteomyelitis durch das klinische Bild, beim Reticulumzellsarkom durch das Röntgenbild vorgetäuscht. Sehr aufschlußreich ist eine Röntgenbildserie. Beim Ewingsarkom zeigt sich ein rascher Strukturwechsel, während man beim Reticulosarkom über Monate sogar manchmal auch Jahre hinaus einen konstanten Befund haben kann (UEHLINGER). Eine röntgenologische Differentialdiagnose zwischen einem Ewingsarkom und einem Reticulumzellsarkom ist bei flachen und kurzen Knochen nur ausnahmsweise möglich.

MAKROSKOPISCH

Das Tumorgewebe ist granuliert, graurötlich bis grauweiß, in fortgeschrittenen Stadien blasser manchmal leicht gelblich (PARKER und JACKSON).

Die Konsistenz kann weich, bröckelig, breiig, fleischig, gummiartig bis fest sein. Die weiche Beschaffenheit des Gewebes kommt in den späteren Stadien seltener vor. Nekrosen treten relativ häufig auf. Sie können Infarkten und haemorrhagien ähnlich sehen. Wenn die Corticalis zerstört ist, kann der Tumor sich im größeren Umfange in den Weichteilen ausbreiten. Die Größe des Weichteiltumors scheint keine Beziehung zur Dauer der Krankheit zu haben.

HISTOLOGIE

Das histologische Bild beim Reticulumzellsarkom ist vielgestaltiger als beim Ewingsarkom. Es unterscheidet sich aber im mikroskopischen Aussehen nicht von dem des Reticulumzellsarkoms der Lymphknoten und anderen Organen (GESCHICKTER

und COPELAND, PARKER und JACKSON). Die Tumorzellen sind erheblich größer als die Lymphocyten (JACKSON), etwa doppelt so groß wie die Ewingsarkomzellen (COLEY). Sie sind rund, oval, langgezogen, spindel- sichel- und sternförmig. Sie sind durch zipfelige Protoplasmaausläufer zu Netzen, Bündeln und Schlingen zusammen geschlossen. "Die Polymorphie des Cytoplasmabildes ist wahrscheinlich ein Sinnbild der amöboiden Beweglichkeit der Tumorzellen". (UEHLINGER). Das Protoplasma färbt sich schwach acidophil bis basophil. Es hat einen bedeutenden größeren Anteil an der Zelle als beim Ewingsarkom. Die Kerne sind größer und vielgestaltiger als beim Ewingsarkom. Sie sind ovalär, nierenförmig, eingekerbt und gelappt (UEHLINGER; PARKER und JACKSON). Das Chromatin ist fein verteilt, selten grob. PHEMISTER sah gelegentlich Nucleoli. Es treten zweikernige Formen auf, aber keine echten Tumor' Riesenzellen (PARKER, JACKSEN). PARKER und JACKSON beobachteten bei ihren Fällen zahlreiche Mitosen. UEHLINGER sah sie selten. Die Interzellulärsubstanz besteht aus feinen kollagenen Fasern, in die argentophile Fibrillen eingelagert sind. Diese bilden ein dichtes Gitterfasernetz, das nicht nur die Zellgruppen, sondern auch die einzelnen Zellen umgibt (PARKER und JACKSON; UEHLINGER). Dadurch ist das Reticulumzellsarkom differentialdiagnostisch gut abgrenzbar gegenüber dem Ewingsarkom. Der Knochen wird vom Tumor zerstört. Die Tumorzellen füllen die Haverschen Kanäle aus und gewinnen unmittelbar Kontakt mit der Tela ossea (UEHLINGER).

8) Histogenese

Es ist nicht bewiesen, daß das Reticulumzellsarkom des Knochens und das Ewingsarkom die gleichen Stammzellen haben. UEHLINGER und SCHINZ sind der Auffassung, daß eine einheitliche Genese zu verneinen sei. Sie leiten es vom reticulären Stützgewebe der Tela ossea und des Knochenmarks ab. Die Form und Anordnung der Tumorzellen, die enge Beziehung zur Tela ossea und die Ausdifferenzierung eines dichten argentophilen Fibrillennetz weisen darauf hin.

STOUT; GESCHICKTER und COPELAND rechnen das primäre Reticulumzellsarkom des Knochens und das Ewingsarkom in letzter Zeit noch zu einer Gruppe. LICHTENSTEIN und JAFFE warten noch ab.

METASTASEN

Sie treten etwa in 40 % der Fälle auf. JACKSON und PARKER fanden unter ihren 17 Fällen 3 UEHLINGER unter 10 Fällen 4 und COLEY und Mitarbeiter unter 37 Fällen 18 Metastasen. Die Metastasen sind entweder schon bei der ersten Untersuchung vorhanden, oder sie entwickeln sich während der Behandlung innerhalb eines Jahres. Lungenmetastasen kommen in 10 % der Fälle vor. Die Metastasen können in den regionären Lymphknoten auftreten oder der Tumor kann Fernme-

tastasen in andere Lymphknoten bilden. Bei den 11 Fällen bei COLEY mit Lymphknotenmetastasen waren die regionären Lymphknoten 5 mal befallen, 4 davon blieben es auch, beim 5. traten Lugenmetastasen auf. In 6 Fällen wurden die vom Tumor entfernt gelegenen Lymphknoten betroffen. Metastasen in anderen Knochen erscheinen in 15 % der Erkrankung. Sie können in einem oder mehreren Knochen auftreten. Am häufigsten werden Metastasen an kurzen und flachen Knochen des Rumpfes beobachtet.

UEHLINGER ist der Auffassung, daß die Metastasierung auf hämatogenem Weg erfolgt. Die Seltenheit der Lungenmetastasen und die relative Häufigkeit von regionalen Lymphknotenmetastasen und ihr frühzeitiges Erscheinen lassen nach BETHGE eine lymphogene Metastasierung in Betracht ziehen.

THERAPIE

PARKER und JACKSON, PHEMISTER, LICHTENSTEIN und JAFFE sind für die chirurgische Behandlung. UEHLINGER, GESCHICKTER und COPELAND, COLEY lehnen sie entweder ganz ab oder geben anderen Behandlungsmethoden den Vorzug.

Das primäre Reticulumzellsarkom des Knochens ist auch strahlenempfindlich, aber nicht in so ausgesprochenem Maße wie das Ewingsarkom. Mit der Bestrahlung kann aber eine lange andauernde Symptomenfreiheit erzielt werden als Ewingsarkom. PARKER und JACKSON lehnen wegen ihren schlechten Ergebnissen die alleinige Bestrahlung ab. SHERMAN und SNYDER, UEHLINGER, COLEY ziehen die Röntgentherapie der anderen Behandlungsweise vor. Die notwendige Dosis die zur Heilung führen soll, wird von COLEY mit 3000r, von SHERMAN mit 3500r und von UEHLINGER mit 4000-10000r angegeben.

PARKER und JACKSON halten die Röntgenbestrahlung nach Amputation oder Resektion für die beste Behandlungsweise. Auch WALLS und SCHAJOWICZ. Es wurde kein einziger Fall berichtet, der allein mit Coleys Toxin behandelt wurde. COLEY beschrieb einen Fall von primärem Reticulumsarkom der Tibia bei einem 32 jährigen Marineoffizier, der 6 Jahre nach Beginn der Erkrankung amputiert wurde. Es trat ein Recidiv auf und Metastasen in Lymphknoten und anderen Knochen. Nach mehreren Behandlungen mit Coleystoxinen wurde es ausgeheilt. Der Patient ist 19 Jahre lang ohne neue Anzeichen eines Tumorwachstums gesund geblieben.

PROGNOSE

Das Reticulumzellsarkom hat die beste Aussicht unter den primären Knochensarkomen auf eine dauernde Heilung (UEHLINGER, PARKER und JACKSON). Für

den Erfolg der Therapie ist es ausschlaggebend, daß die Krankheit früh erkannt wird und man radikal eingreift. Bei rascher und intensiver Behandlung bieten sich hier gewisse Lebensaussichten. 30 % der Fälle wird eine Überlebensdauer von fünf Jahren berichtet. Zehnjahresheilung wird bei 16 % der Fälle angegeben.

Tab. XXI Strahlentherapie (z. n. BETHGE)

Name d. Autors	Zahl d. Fälle	gest.	unter 5 Jahre		über 5 Jahre		unter 10 Jahre
			a	b	a	b	
JACKSON	3	1		2			
AHLSTRÖM	1			1			
SHERMAN	14	3	1	1	3		2
UEHLINGER	10	2	5	2	2		3
COLEY	9	4	1		4		
	37	10	7	6	9		5
%		17	18,9	16,2	24,3		13,5

a = ohne Krankheitszeichen

b = mit Krankheitszeichen

Tab. XXII Amputation

Autor	Zahl d. Fälle	gest.	unter 5 Jahre	über 10 Jahre ohne und mit Krankheitszeichen	
JACKSON					
u. PARKER	4	1	2		1
PHEMISTER	1			1	
COLEY, HINGINBOTHAM	1	1			
GWESBECK					
	6	2	2	1	1
%		33,5	33,3	16,7	16,7

Tab. XXIII Amputation und Bestrahlung

Autor	Zahl d. Fälle	unter 5 Jahre			über 5 Jahre		über 10 Jahre	
		gest.	a	b	a	b	a	b
JACKSON u. PARKER	4	1	1		1		1	
SHERMAN u. SNYDER	1		1					
GESCHICKTER COPELAND	1	1						
COLEY u. HIGINBOTHAM	1		1					
	7	2	3		1		1	
%		28,6	42,8		14,2		14,2	

Tab. XXIV Resektion oder Excision und Bestrahlung

Autor	Zahl d. Fälle	gest.	unter 5 Jahre		über 5 Jahre		über 10 Jahre	
			a	b	a	b	a	b
JACKSON, PARKER	5		1		1		3	
AHLSTRÖM	1				1			
SHERMAN, SNYDER	1	1						
PHEMISTER	1				1			
COLEY, HIGINBOTHAM	2		1		1			
	10		3		4		3	
%			30		40		30	

D R I T T E R T E I L :

DISKUSSION

In der Chirurgischen Universitätsklinik München wurden in der Zeit von 1950 - 1961 57 Fälle von malignen Knochentumoren behandelt. Es handelt sich dabei um:

- 29 osteogene Sarkome
- 14 Fibrosarkome
- 11 Chondrosarkome
- 3 Ewingsarkome

1) Geschlecht und Alter

Von den meisten Autoren wird ein Überwiegen des männlichen Geschlechts festgestellt. Bei den 57 Knochensarkompatienten betrug die Zahl der männlichen Patienten 28 (=48 %) und die der weiblichen 29 (=52 %). Die Schwankungen sind so gering, daß man kaum Bedeutung beimessen kann.

Das Auftreten der verschiedenen Knochensarkome während der einzelnen Lebensdezenien sei an folgenden graphischen Darstellungen gezeigt:

Tab. XXV

Altersverteilung der verschiedenen malignen Knochentumoren

Zur Deutung dieser graphischen Darstellung ist ein bevorzugtes Auftreten der osteogenen Sarkome im zweiten und fünften Lebensdezenium, der Chondrosarkome im dritten und fünften, der Fibrosarkome im zweiten und vierten und der Ewingsarkome im ersten und zweiten Lebensdezenium zu erwähnen. Diese Beobachtung findet Bestätigung durch gleichartige Angaben verschiedener Autoren (HELLNER, GESCHICKTER und COPELAND usw.).

2) Verteilung im Skelett

Die Lokalisation der verschiedenen Knochensarkome in den einzelnen Knochenabschnitten wird besonders ersichtlich aus

Tab. XXVI

Lokalisation	osteogenes Sarkom	Fibro- sarkom	Chondro- sarkom	Ewing- sarkom
Femur.....	11=37, 9%	3=22, 2%	1=9, 1%	1=33%
proximales Drittel	2	-	-	-
mediales Drittel	1	-	1	1
distales Drittel	8	3	-	-
Tibia.....	1=3, 4%	3=22, 2%	1=9, 1%	1=33%
proximales Drittel	-	3	1	1
mediales Drittel	-	-	-	-
distales Drittel	1	-	-	-
Humerus.....	4=13, 6%	1=7, 4%	1=9, 1%	-
proximales Drittel	4	1	1	-
mediales Drittel	-	-	-	-
distales Drittel	-	-	-	-
Beckenring	9=30, 6%	2=14, 5%	6=54, 6%	1=33%
Schulterblatt	1=3, 4%	-	1=9, 1%	-
Rippen	-	1=7, 4%	-	-
Fibula	2=6, 8%	1=7, 4%	-	-
Clavicula	1=3, 4%	-	-	-
Sternum	-	-	1=9, 1%	-
	29=100%	14=100%	11=100%	3=100%

Es ergaben sich keine Änderungen bezüglich der Lokalisation in den einzelnen Skelettabschnitten gegenüber dem vorhergehenden beschriebenen Kapitel.

3) Klinik

Wie wir bei der Betrachtung unserer Fälle feststellten, vergingen vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Klinikeinweisung 6 Monate bis 4 Jahre. Der Grund hierfür kann in der zu lange abwartenden Haltung mit der Diagnose wie 'Wachstumsschmerz' oder 'Rheumatismus' und in einer späten Röntgenuntersuchung liegen.

Tab. XXVII

Einweisungsdiagnose (Zahl der Fälle)

Symptome	osteogenes Sarkome	Chondro- sarkome	Fibro- sarkome	Ewing- sarkome
Schwellung	10	3	4	-
Rheumatismus	6	3	3	-
Ischias	4	1	2	-
Meniscus	2	-	1	-
Bursitis	1	-	-	-
Bandscheibenschaden	1	-	-	-

Für die Knochensarkome gibt es kaum ausnahmslos typische Symptome, doch sind Schmerzen in der überwiegenden Zahl der Fälle das Leitsymptom, wie wir es auch bei 50 Patienten unseres Beobachtungsgutes feststellen konnten. Auch CODMAN; COLEY; SIRSAT; Mc LEOD, DAHLIN und IVINS u. a. beobachteten dieses Symptom am häufigsten bei ihren Fällen. Einen Tumor palpieren wir bei 36,7 % unserer Fälle. Die Blutsenkung ist bei den primären Knochensarkomen uncharakteristisch. Extrem hohe Werte von über 100 in der ersten Stunde kommen äußerst selten vor. Leicht erhöhte Werte fanden sich in etwa 1/2-3/4 unserer Fälle. Die Leukozytenwerte sind bei der Erstuntersuchung in der Mehrzahl der Fälle innerhalb der Norm.

Tab. XXVIII

Leukozytenzahl bei den Sarkomen zum Zeitpunkt ihrer ersten stationären Behandlung.

		Zahl der Fälle
Leukozytenzahl aller	bis 8000	40
beobachteten Fälle	8000 - 20000	17

Beim Knochensarkom sind Fieberschübe relativ selten. Fieber trat in keinem unserer Fälle auf. Höhe und Typus des Fiebers ist uncharakteristisch, erschweren aber gelegentlich die Differentialdiagnose. Eine lokale Hyperthermie ist charakteristisch für das Ewingsarkom und führt leicht zu Verwechslungen mit einer Osteomyelitis. Nach BETZLER soll Fieber vorwiegend bei Prozessen in Erscheinung treten, bei denen ein rascher Gewebsabbau stattfindet, wie zum Beispiel bei den Ewingsarkomen.

4) Diagnostik

Während man bei der klinischen Untersuchung selten über die Feststellung eines Tumors hinauskommt, erlaubt nur die Probeexcision eine Artdiagnose. Sie ist als Untersuchungsmethode sehr umstritten. Es ist bekannt, daß durch die Biopsie die Zahl der ausgeschwemmten Zellen erhöht (DRUCKREY, PRUITT, CLIFFTON, ANGOSTINO u. a.) und die Angeheite dieser Zellen durch den Operationsstress im Tierexperiment deutlich vermehrt wird (GRIFFITHS). Es muß aber betont werden, daß Mikrotraumen und vor allem wiederholte Untersuchungen ebenso gefährlich sind. Zu einer ähnlichen Auffassung kommt im Tierversuch, indem er feststellt, daß Gefäßarrosionen im Tumor so häufig sind, daß der operative Eingriff keinen zusätzlichen Schaden stiftet. Durch die klinischen Erfahrungen von DENK decken wir die Biopsien und die darauffolgende Zeit mit Zytostatika ab, um so ein Angehen zu vermeiden. (VITTALI)

Tab. XXIX

Probeexcision

Zahl der Fälle	Überlebenszeit
osteogenes Sarkom	
PE	1 Jahr
PE	2 Tage+
PE mit Schnellschnitt	6 Jahre
PE	21/2 Jahre +
PE	21/2 Jahre +
PE	5 Monate +
PE	1 Jahr +
PE	8 Jahre
PE	2 Monate +
PE	3 Jahre +
Chondrosarkom	
PE	11 Monate+
PE	6 Monate+
PE	51/2 Jahre+
PE	4 Jahre+
PE	14 Jahre
Fibrosarkom	
PE	2 Jahre+
PE	4 Jahre+
PE	1 Jahr +
PE	7 Jahre
PE	3 Jahre
PE	5 Monate +

Ewingsarkome

PE	1 Jahr
PE	2 Jahre+

Tab. XXX

Keine Probeexcisionen

Zahl der Fälle	Überlebenszeit
osteogenes Sarkom	
keine PE	8 Monate +
keine PE	4 Jahre
keine PE	3 Jahre
keine PE	2 Jahre
keine PE	10 Jahre
keine PE	4 Jahre
keine PE	1 Jahr +
keine PE	1 Jahr +
keine PE	4 Monate +
keine PE	4 Monate +
keine PE	7 Tage +
keine PE	6 Monate +
keine PE	3 Jahre +
keine PE	9 Monate +
keine PE	6 Monate +
keine PE	3 Monate +
keine PE	5 Monate +
keine PE	2 Jahre +
keine PE	4 Jahre
Chondrosarkom	
keine PE	3 Monate +
keine PE	1 Jahr +
keine PE	12 Jahre
keine PE	1 Jahr +
keine PE	8 Monate +
keine PE	3 Monate
Fibrosarkome	
keine PE	6 Jahre
keine PE	2 Jahre +
keine PE	5 Jahre
keine PE	5 Jahre

Zahl der Fälle	Überlebenszeit
keine PE	9 Monate +
keine PE	11 Jahre
keine PE	11/2 Jahre+
keine PE	2 Jahre +
keine PE	2 Tage +
Ewingsarkom	
keine PE	2 Monate +

Aus den dargelegten Fällen geht hervor, daß die durchgeführte Probeexcision keinerlei negativen Einfluß auf die Überlebenszeit hatte.

Die Röntgendiagnostik der einzelnen Tumorarten wurde im zweiten Teil der Arbeit genau beschrieben. Auch hier hat sich herausgestellt, daß bisweilen die Diagnose 'Knochtumor' gestellt wurde, aber in seltenen Fällen eine Artdiagnose (siehe Tabelle XXXI). Eine Reihe von Röntgenbefunden, die für bestimmte Geschwulstarten als kennzeichnend angesehen werden, wie zum Beispiel Spiculae bei osteogenen Sarkomen und die zwiebelschalenartigen Verknöcherungen beim Ewingsarkom können sehr wohl auch bei anderen Knochtumoren, sogar gelegentlich bei entzündlichen Prozessen beobachtet werden.

Tab. XXXI

Röntgenbefunde der einzelnen Tumorarten

	Zahl der Fälle
osteogenes Sarkom	
Verdacht auf einen Tumor	15
Diagnose osteogenes Sarkom	10
Chondrosarkom	
Verdacht auf Tumor	8
Diagnose Chondrosarkom	2
Fibrosarkom	
Verdacht auf Tumor	12
Diagnose Fibrosarkom	-

Bei den differentialdiagnostischen Erwägungen kann die Tumorangiographie zur Abklärung des Geschwulstcharakters beitragen. (HIPP). Auch kann in zweifelhaften Fällen die Bestimmung der Antikörpertiter des Staphylosims und Streptolysins zur Abgrenzung gegen eine Osteomyelitis mit herangezogen werden. Die Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Blutserum führt gelegentlich zum Ziel. Bei osteogenen Sarkomen ist öfters eine vermehrte alkalische Serumphosphatase zu beobachten, ein Bence-Jonesscher Eiweißkörper weist auf ein Myelom hin.

5) Prognose und Therapie

Die Prognose für den Patienten hängt vom Zeitpunkt der Erfassung des Krankheitsgeschehens und der Behandlung ab. Sie ist auch bei den heutigen Möglichkeiten noch überwiegend ungünstig. Erstsymptome werden übersehen. Die Indolenz der Patienten spielen oft eine genau so große Rolle wie klinische und röntgenologische Fehldeutungen.

Unabhängig von diesen äußeren Faktoren hat auch die Histologie der Knochensarkome Bedeutung für die Prognose, wobei hier die Beobachtung zu machen ist, daß die Prognose mit Differenzierungsgrad der Tumorzellen günstiger wird.

In unserem Beobachtungsgut bilden die osteogenen Sarkome die prognostisch ungünstigen Geschwulstformen. 10,3% erreichten die Fünfjahresgrenze. Bessere Ergebnisse finden wir bei den Fibrosarkomen mit 34,7% und den Chondrosarkomen mit 27,3%. Dies entspricht auch den meisten Literaturangaben (SCHINZ und DAMM; MORTON u. MIDER). Dagegen finden MELFORD, DAHLIN und IVINS bei den Fibrosarkomen der Knochen keinen nennenswerten Unterschied in den Fünfjahresheilziffern (26,8%) gegenüber den osteogenen Sarkomen. Prognostisch ungünstig sind auch die Ewingsarkome. Die Überlebenszeiten unserer Fälle von Ewing-sarkomen betrugen drei, fünf und zwölf Monate. Mc SWAIN, BYRD und IMMAN stellen bei einer Literaturzusammenstellung von 386 Fällen fest, daß 48 (=12,4%) die Fünfjahre überlebten.

Nicht ohne Bedeutung für die Prognose dürfte auch die Lokalisation von Knochensarkomen sein. So finden wir die meisten Tumoren, die die Fünfjahresgrenze erreicht haben, im distalen Femur lokalisiert. OTT und FREY nehmen an, daß Femursarkome, in die Weichteilmassen des Oberschenkels eingehüllt, nicht so früh metastasieren.

Tab. XXXII

Lokalisation des Tumors bei Fünfjahresüberlebend

osteogene Sarkom	Fibrosar- kom	Chondro- sarkom	Ewing- sarkom
Humerus prox.	Femur dist.	Hüftgelenk	-
Fibula prox.	Femur dist.	Kreuzbein	-
Femur dist.	Femur dist.	Kreuzbein	-
	Tibia prox.		
	Fibula dist.		
	Femur dist.		

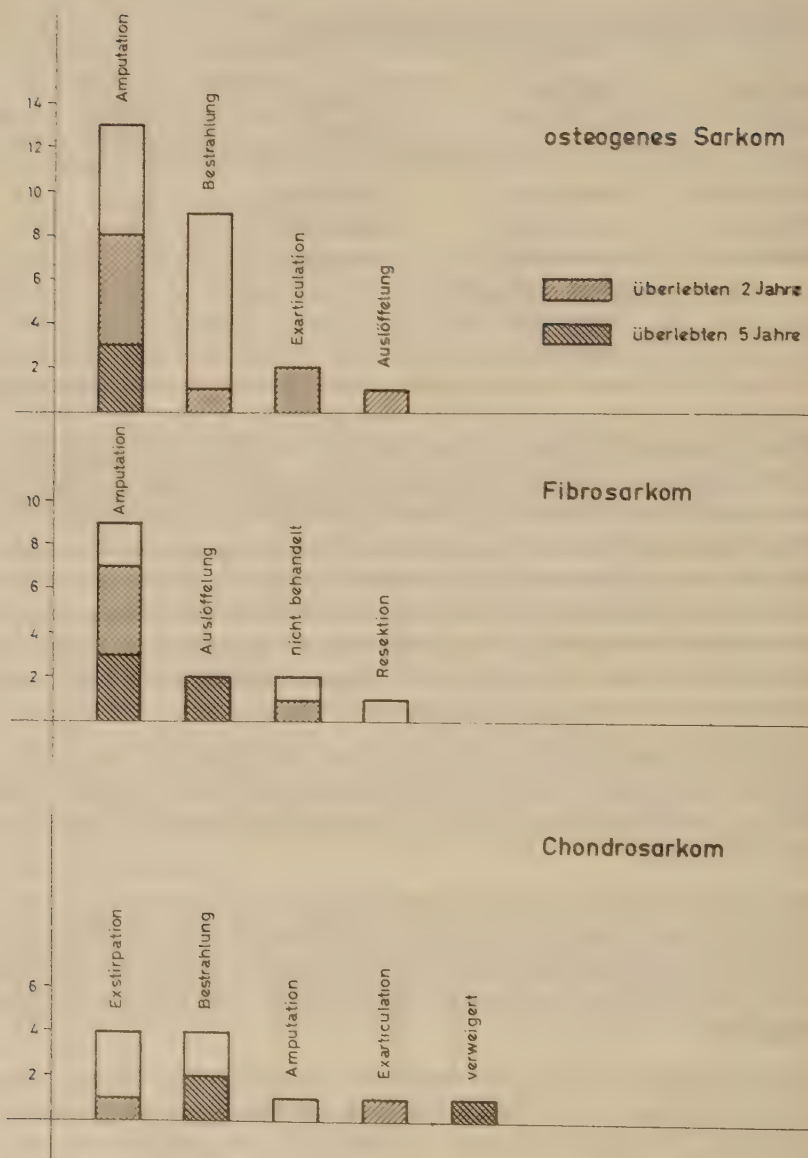
Mit der Amputation erzielten wir bei unseren Fällen die besten Ergebnisse. Die Überlegenheit der chirurgischen Behandlung geht auch aus den Angaben zahlreicher Autoren hervor (BEHRING; CAMPBELL; GESCHICKTER und COPELAND u. a.). Besonders gut ersichtlich an der graphischen Darstellung unserer Fälle (siehe Tab. XXXIII). Bei den osteogenen Sarkomen führten wir bei dreizehn Fällen eine Amputation durch. Acht dieser Patienten konnten über zwei Jahre recidiv- und metastasenfrei beobachtet werden. Drei Patienten überlebten die Fünfjahresgrenze. Neun Fälle behandelten wir nur mit Röntgenbestrahlung mit 2000-3000r. Davon überlebte nur ein Fall zwei Jahre.

Auch bei den Fibrosarkomen hatten wir mit der Amputation die besten Erfolge. Neun Patienten wurden amputiert, davon erreichten drei die Fünfjahres- und sieben die Zweijahresgrenze. Zwei mit Curettage behandelten Fibrosarkome überlebten fünf Jahre.

Unsere geringen Zahlen an Fällen lassen keine genauen Ergebnisse zu, aber wir erzielten bei den Chondrosarkomen mit der Strahlentherapie die besten Erfolge. Wir hatten eine Überlebenszeit von zwölf und fünfzehn Jahren. Bei beiden Fällen war der Tumor am Kreuzbein lokalisiert und es wurde nur eine Bestrahlung durchgeführt.

Aus den dargelegten Fällen geht hervor, daß die erfolgversprechendste Behandlung die Amputation ist. Alleinige Röntgenbestrahlung reicht bei osteogenen Sarkomen genau so wenig aus, wie bei den Ewingsarkomen, obgleich das Ewingsarkom wie andere Rundzellensarkome auch zunächst auf Röntgentiefenbestrahlung gut anspricht. Lediglich für die gutartig und protrahiert verlaufenden primären Reticulumzellsarkome des Knochenmarks dürfte alleinige Bestrahlungstherapie vertretbar sein. Eigene Erfahrungen hierzu besitzen wir nicht.

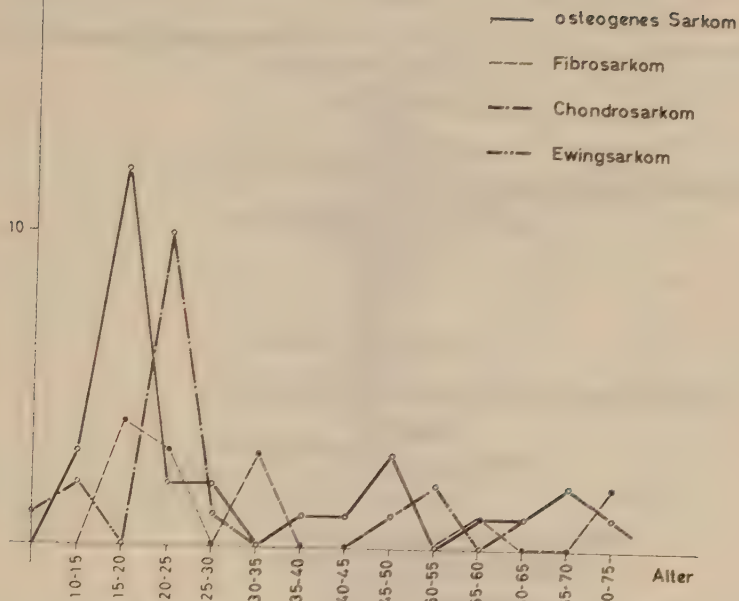
Therapie



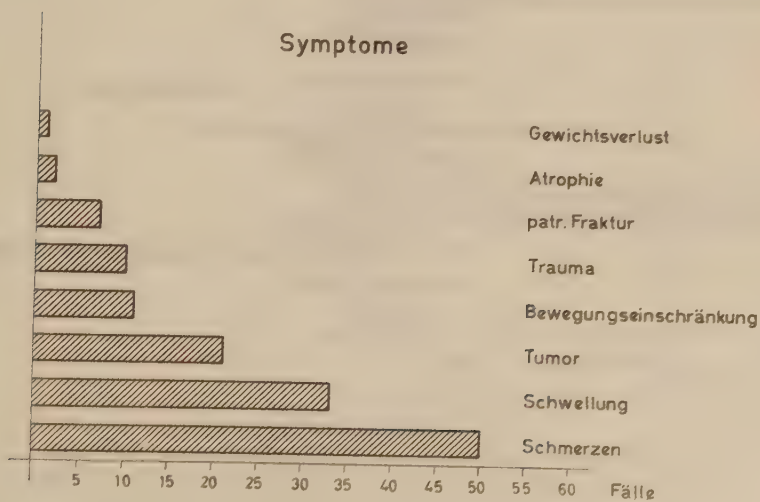
Fälle

20

Altersverteilung



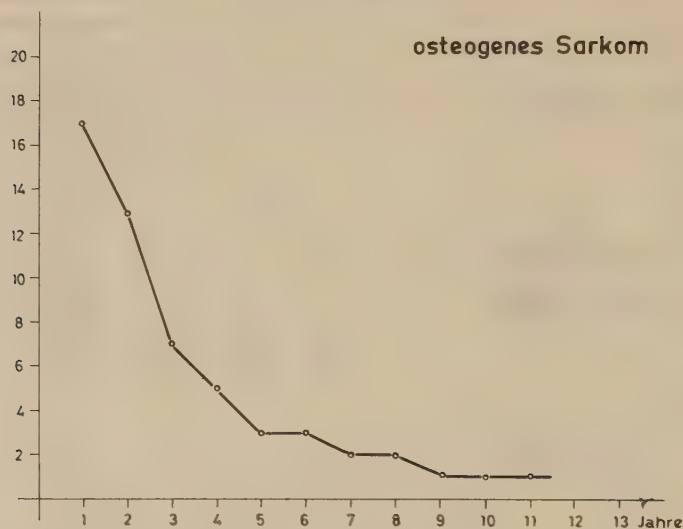
Symptome



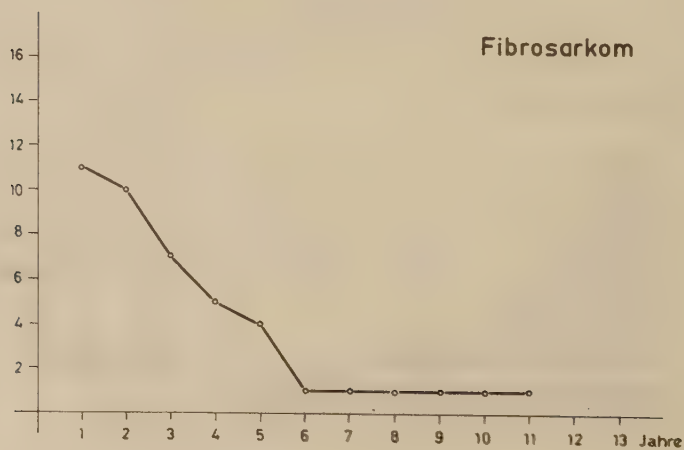
Absterbekurve

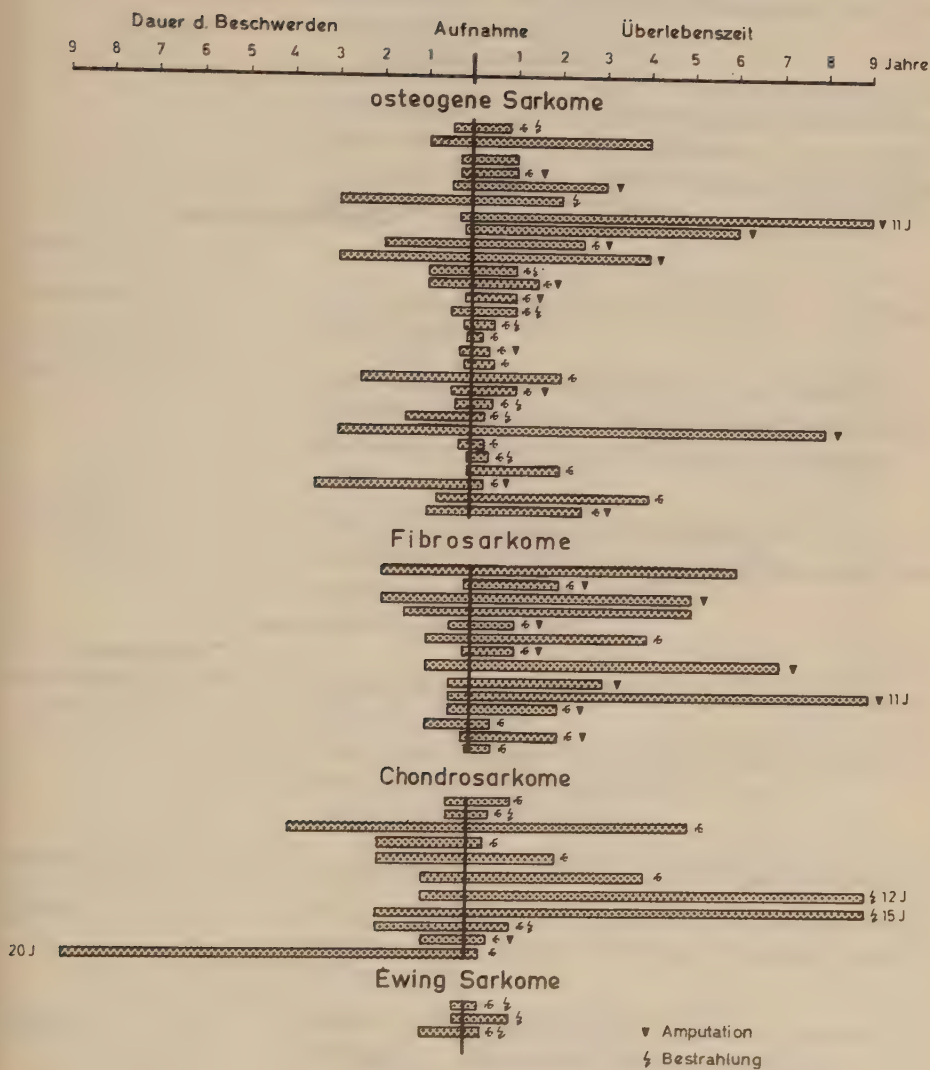
Zahl der Fälle

osteogenes Sarkom



Fibrosarkom

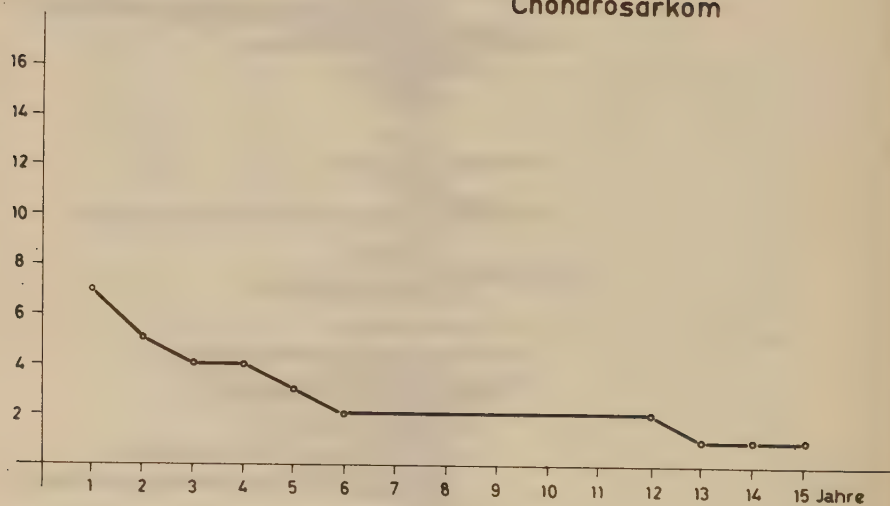




Absterbekurve

Zahl der Fälle

Chondrosarkom



- Ahlström, G.G.: Zur Kenntnis der extralymphoglandulären Reticulum-zellsarkome u. ihre Differential-Diagnostik. Beitr. path. Anat. 108, 169-221 (1943)
- v. Albertini A.: Mikricytenbefunde in Rundzellensarkomen als histologischer Ausdruck ihrer Strahlensensibilität. In Beitrag zur Bedeutung der histologischen Diagnose für die Therapie maligner Geschwülste. Acta radiol. 15, 331-349 (1934)
- Ftschr. Röntgenstr. 41 (1909) 434
- Babok
- Bergstrand, H.: Four cases of Ewingsarcoma in ribs. Amer. J. Cancer 27, 26-36 (1936)
- Bethge F.J.: Die Ewingtumoren oder Omoblastome des Knochens Differentialdiagnostische und kritische Erörterung. Ergebnisse der Chirurgie u. Orthopädie 39, 327-425, (1955)
- Betzler H.J.: Zur Klinik der Sarkome. Medizinische 85 (1952)
- Fortschritte in der Beurteilung und Behandlung der Weichteilsarkome. Medizinische 1958 (257)
- Bird
- Bloodgood J.C.: Value of preoperative irradiation in bone tumors. Amer. J. Surg. 27, 35 (1935)
- Bone tumors, benign and malignant. A Study of 370 cases. Amer. J. Surg. 34, 229-237 (1920)
- J. Bone Surg. 8, 727 (1929)
- Bauer K.H.: Das Krebsproblem. Berlin und Heidelberg; Springer 1949
- Behring J.: Beitrag zur Kenntnis der Tumoren in den langen Röhrenknochen, ihre Diagnose u. Therapie. Acta chir. scand. 66, 197 (1931)
- Borak, I.: Knochen. Die Strahlenbehandlung gut und bösartiger Geschwülste. F. Heinemann. Berlin: Stilke 1928
- Strahlentherapie. 33, 435 (1929); 61, 63 (1938)
- Budd J.W., u.
Mc Donald, L.: Surg. Gynec. Obst. 77, 413 (1943)
- Surg. Gynec. Obst. 82, 81 (1946)
- Borst

- Büngeler W.: Med. Welt (1938) S. 1625
- Busch, W.: Einfluß des -Erysipels auf die Rückbildung von Geschwülsten. Berl. Klin. Wschr. 1868, 137-138
- Campbell W. C.: Endothelial myeloma. An analysis of cases. J. Bone Surg. 16, 761-780 (1934)
- Campbell W. C. u. Hamilton J. F.: Ewing's tumor (Endothelial myeloma) An unusual report with necropsy. J. Bone Surg. 20 1019-1027, (1938)
- Graduation of Ewing's tumor (Endothelial myeloma) Bone Surg. 23, 869-876, 1941)
- Campbell W. C.: Bone tumors. Surg. Gyn. Obst. 62, 120-122 (1936)
- Christian S. L. and L. A. Dalmer: apparent recovery from multiple sarcomata. Mil. Surgeon 61, 42-47 (1927)
- Apparent recovery from multiple sarcomata with involvement of both bones and soft parts treated by toxins of erysipelas and Bacillus prodigious (Coley) Amer. J. Surg. 4, 188-197 (1928)
- Cliffon EE., Agostino D. Surg. Gynec. Obstet. 113 (1961) S. 160
- Christensen F. C.: Bone tumors. Analysis of one thousand cases with special reference to location, age and sex. Ann. Surg. 81, 1074-1092 (1925)
- Codman E. A.: Registry of Bone Sarcoma. The method of procedure of Registry of Bone Sarcoma. Surg. Gyn. Ost. 38, 712-721, (1924)
- The nomenclature used by Registry of Bone Sarcoma. Amer. J. Roentgenol. 13, 105-126 (1925)
- Registry of bone sarcoma. Surg. Gynec. Obstet. 42, 381 (1926)
- Coley W. B.: Endothelial myeloma of Ewing's sarcoma. Amer. J. Surg. 27, 7-18 (1935)
- Endothelial myeloma or Ewing's sarcoma. Radiology 16, 627-656 (1931)
- Discussion of a case presented by H. Lilienthal New York Surg. Soc. Tr. Ann. Surg. 85, 615-624 (1927)

- Coley B. L. ,
N. L. Higonbotham and
H. P. Groesbeck: Primary reticulum cell sarcoma of bone. Radiology
55, 641-658 (1950)
- Coley B. L. ,
N. L. Higinbotham and
L. Bowden: Endothelioma of bone (Ewing's sarcoma) Ann. Surg.
128, 533-560 (1948)
- N. L. Higinbotham Secondary chondrosarkoma Ann. Surg. 139, 547
(1954)
- Coley B. L. : Neoplasmas of bone and related conditions. Their
etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment.
New York: Paul B. Hoeber (1949)
- Coenen
- Connor L. L. : Endothelial myeloma, Ewing; report of fiftyfour
cases. Arch. Surg. 12, 789-829 (1926)
- A further consideration of Ewing sarcoma. Amer.
J. Cancer 22, 41-51 (1934)
- Coventry M. B. The differential diagnosis of malignant bone tumors.
Ann. Surg. 132, 888 (1950)
- Coventry and D. C. Dahlin: osteogenic sarcoma. A critical analysis of 430 cases.
J. Bone, Jt. Surg. A. 39, 741 (1957)
- Dahlin, D. C. and
Henderson E. D. : Chondrosarkoma J. Bone Joint Surg. 38A., 1025
(1956)
- Dean Lewis
- Delannoy und Padovani
- Denk W., Karrer K. : Cancer, 14 (1961) S. 1197
- Derischanoff S. M. : Über Systemhyperplasien des Reticuloendothels.
Frankf. Z. Path. 41, 184-192 (1931)
- Döring G. : Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarkoms.
Beitr. path. anat. 101, 348-374 (1938)
- Dwinnel A. L. ,
D. C. Dahlin and R. K.
Ghormley: Parosteal (juxtacortical) osteogenic sarcoma.
J. Bone Jt. Surg. A 36, 732 (1954)

- Druckrey H. : Med. Klin., 56 (1961) S. 1421
- De Santo D. A. : Ewingstumor (Primary intracortical and subperiosteal lymphoendothelioma) Arch. Surg. 28, 66-82 (1934)
- Dupytren (1834): zit. Heinecker 1950
- Edwards J. E. : Primary reticulum cell sarcoma of the spine. Report of a case with autops. Amer. J. Path. 16, 835-844 (1940)
- Ewing J. : A review and classification of bone sarcomas. Arch. Surg. 4, 458-533 (1922)
- Proc. New York Path. Soc. 21, 17 (1921)
 - Proc. New York Path. Soc. 24, 93 (1924)
 - The classification and treatment of bone sarcoma. Report of the international conference on cancer, London. J. Wright & S., Ltd., Bristol 1928, S. 365
 - Syrg. Gynec. Obst. 68, 971 (1939)
 - Neoplastik diseases; a treatise on tumors. W. B. Saunders Co, Philadelphia 1940, 4 th. ed. S. 318-320
- Fedder
- Fineschi G. : Arch. Putti, 8, 509 (1957)
- Geschickter C. F. und Copeland: MM Tumors of bone (including the jaws and joints)
1. Ausgabe New York, Amer. J. Cancer 1931
 2. Ausgabe New York Amer. J. Cancer 1936, 3. Ausg. Philadelphia: Lippincott 1949
- Geschickter C. F. : Arch. Surg. 24, 231 (G 932)
- Griffith J. D. : Ann. Roy. Coll. Surg. 27, 14 (1960)
- Groß (1879): zit. Heinecker 1950
- Hamilton J. F. : Ewing's sarcoma (endothelial myeloma) Arch. Surg. 41, 29-52 (1940)
- Heller E. L. and W. K. Sieber: Fibrosarcoma. A clinical pathological study of sixty cases. Surgery 27, 539 (1950)
- Hellner H. : Knochengeschwülste. Berlin: Springer 1. Auflage 1938, 2. Aufl. 1950

- Die Ursache der Fehldiagnose bei Knochengeschwülsten. Bruns Beitrag 169, 240-264 (1939)
- Irrtümer der Diagnose bei Knochensarkomen und die Bedeutung d. Probeexcision. Arch. Klin. chir. 169, 423-465 (1932)
- Knochengeschwülste. Zbl. Chirg. 60, 331-348 (1933)
- Klin. Einteilung und Abgrenzung der Sarkome und Riesenzelltumoren des Knochens. Fortsch. Röntgenstr. 47, 1-20 (1933)
- Indikation und Technik der Knochengeschwulstoperation. Chirur 19, 97-103 (1948)
- Behandlung und Prognose der Knochensarkome. Arch. Klin. chir. 270, 54-85 (1951)
- Zur Differentialdiagnose der wichtigsten Knochenkrankungen. V. Zur Differentialdiagnose der Knochengeschwülste. Med. Klin. 1952, 478-479
- Das Ewingsche Knochensarkom (Reticulosarkom d. Knochenmarks) Arch. Klin. chir. 183, 672-696 (1935)
- Das Ewingsche Knochensarkom Dtsch. med. Wschr. 1939 595-596

Heinecker R. :

Zur Klinik und Strahlentherapie d. Knochensarkome
Strahlentherapie 82, 187 (1950)

Herzog G. :

Primäre Knochengeschwülste Hdb. spez. path. Anatomie u. Histo. R. Rössle, Berlin: Springer, Bd. 9/5
1944

- Die prim. Knochengeschwülste. Verh. dtsch. path. Ges. 29. Tagg. 141-177 (1936)
- Die prim. Knochengeschwülste. J. Kurse ärztl. Fortb. 28, 48-63 (1937)
- Die prim. Knochengeschwülste. 2. Orthop. 69, Beil. H. 138-181 (1939)

Jaffe H. L. und
Lichtenstein L. :

Amer. J. Path. 18, 969, (1942)

- Tumors and Tumorous Conditions of the Bone und Joints. Lea and Febiger, Philadelphia (1959)

Jaffe H. L. :

Tumors and Tumorous conditions of the Bone und Joints. Lea and Febiger, Philadelphia (1959)

Jansen H. H. :

Zur Begutachtung parossaler Sarkome Mschr. Unfallheilkunde 63, 297 (1960)

- Khanolkar V. R. : Reticulum cell sarcoma of bone. Arch. Path. 46, 467, 476 (1948)
- Kienböck R. : Über das multiple Lymphosarkom der Knochen. Wien. med. Wschr. 1927, 193
- Köhlmeier W. : Primär multiples polymorphzelliges Reticulosarkom des Knochens. Virchows Arch. 308, 383-395 (1942)
- Kolodny A. : A case of primary multiple endothelioma of bone. Arch. Surg. 9, 636-646 (1924)
- Angio-endothelioma of bone. Arch. Surg. 12, 854-866 (1926)
 - Bone sarcoma. The primary malignant tumors of bone and the giant-cell tumor. Surg. Gyn. Obst. 44, 1-214 (1927)
- Konjetzny G. E. : Arch. klin. Chir. 121, 567 (1921)
- Sarkombildung auf der Basis chronischer Entzündungen. Zbl. Chir. 49, 1773-1774 (1922)
 - Knochensarkome und ihre Begrenzung. Arch. Klin. Chir. 176, 335-397 (1933)
- Krayenbühl, H. : Beitrag zur Kenntnis der Ewingschen Knochensarkome (Reticuläres myelogenes Sarkom der Siebzellen) Frankf. Z. Path. 38, 362-378 (1929)
- Lichtenstein L. : Cancer, 3 (1950), 279
- J. Bone Jt. Surg., 33 A, 145 (1951)
 - Bone Tumors. St. Louis, C. V. Mosby (1959)
- Lichtenstein L. und Jaffe H. L. : Chondrosarcoma of bone. Amer. J. Path. 19., 553 (1943)
- Ewing's sarcoma of bone. Amer. J. Path. 23, 43-78 (1947).
- Liebegott G. : die Morphologie d. prim. Knochengeschwülste. Verh. Dtsch. orthop. Ges., 93, 101 (1960)
- Lindbom A. :
- Söderberg G. :
- Spjut H. J. : Acta radiologica 56, 1 (1961)
- Acta radiol. 55, 81 (1961)

- Mc Cormack, L.J.,
Ivins J. C.,
Dahlin D. C. and
Johnson E. W. : Primary reticulum cell sarcoma of bone. Cancer 5,
1182-1192 (1952)
- McLeod,
Dahlin D. C.
Ivins J. C. : Fibrosarcoma of bone. Amer. J. Surg. 94, 431 (1957)
- Mc Swain B.,
Byrd B. F., and
Inman W. O. : Ewing's tumor. Surg. Gyn. Obst. 89, 209-221 (1949)
- Meyerding H. W. : Sarcoma of the long bones. Study of microscopically proved cases. Surg. Gyn. Obst. 34, 321-332 (1922)
- The diagnosis and treatment of Ewing's tumor (endothelial myeloma; solitary diffuse endothelioma hemangioendothelioma) Trans. West. Surg. Assoc. 48 183-207 (1938)
- Meyerding H. W. and
Valls J. E. : Primary malignant tumor of bone, J. amer. med. Ass. 117, 237 (1941)
- Morton J. J. and
Mider G. B. : Chondrosarcoma. Ann. Surg. 126, 895 (1947)
- Mundt E. : Das Retothelsarkom und die Retothelsarkomatose. Erg. im Med. 3, 365-374 (1952)
- Nielsen J. : Primäres Lymphosarkom in den Knochen. Ein überaus strahlenempfindlicher Tumor. Strahlenther. 69, 683-694 (1941)
- Nové-Josserand und
Tavernier: Tumor maligner der os., Bibliothèque de cancer, G. Doiss, Paris 1927
- Oberling Ch. : Les reticulosarcomes et les reticulo-endotheliosarcomes de la moelle osseuse (sarcomes d'Ewing) Bull. Etude Cancer 17, 259-296 (1928)

Oberling Ch. et
Raileanu C. :

Nouvelles recherches sur les reticulo-endotheliosarcomes de la moelle osseuse (sarcomes d'Ewing Bull. Etude Cancer 21, 333-347 (1932)

Oberndorfer S. :

Die Sarkome. Pathologisch-anatomische Betrachtung. Dtsch. med. Wschr. 1932, 645-647

O' Neal L. W. and
Ackermann:

Chondrosarkoma of bone. Cancer 5, 551 (1952)

Osakik:

Cytological studies on reticulosarkoma. Gann, Tokyo 43, 182-184 (1952)

Ott G. und
Frey R. :

Klinik, Behandlung und Statistik der Sarkome. Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie 43, 410-552 (1961)

Parker jr. F. und
Jackson jr. H. :

Surg. Gynec. Obst. 68, 45 (1939)

Phemister, D. B. :

Surg. Gynec. Obst. 50, 216 (1930)

- J. Am. Med. Ass. 136, 545 (1948)

- Local resection of malignant tumors of bone. Arch. Surg. Chicago 63, 715 (1951)

Pomeranz, M. M. :
9, 524-530 (1927)

Endotheliomata of bone. Report of 3 cases. J. Bone Surg.

- Medullary sarcoma of vertebra (Ewings type tumor) with cystic lesion in rib. Amer. J. Roentgenol. 30, 468-472 (1933)

Roessle R.:

Das Retothelsarkom der Lymphdrüsen. Seine Formen und Verwandtschaften. Beitr. path. nat. 103, 385-415 (1939)

Rosendal, Th. :

On reticulum cell sarcoma in the bones Acta radiol. (Stockh.) 26., 210-221 (1945)

Roulet F. :

Das primäre Retothelsarkom der Lymphknoten. Virchow Arch. 277, 15-47 (1930)

- Weitere Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarkoms der Lymphknoten und der anderen lymphoiden Organe. Virchows Arch. 286, 702-732 (1932)

- Schink W. und
Brüchle H. : Traumatisch bedingte Sarkomentstehung. Bruns' Beitr.
klin. hir. 202, 421-426 (1961)
- Scaglietti O. ,
e Callandriello B. : il sarcoma paostale ossificante: Arch. Putti Chir.
Organ. Mov. 6, 9 (1955)
- Schabad L. M. und
Wolkoff K. : Über aleukämische reticulose und ihre blastomatöse
Form. Beitr. path. Anat. 90, 285-303 (1932/33)
- Schleifstein J. : Primary reticulum cell sarcoma of bone. Ann. rep.
Dio. of labor. New York State Dept. Health 59
(1942)
- Schinz H. B. ,
Baensch W. E. ,
Friedel E. und
Üehlinger E. : Lehrbuch der Röntgendiagnostik. Stuttgart: Thieme
5. Aufl. (1950/51)
- Schinz und Uehlinger E. : Erg. med. Strahlenforschg. 5, 389 (1931)
- Schinz H. R. und
Damm G. : Züricher Erfahrungen bei periostalen Sarkomen
Oncologie (Basel) 11, 19 (1949)
- Sherman, R. S. and
Snyder R. E. : Roentgenappearance of primary reticulum cell
sarcoma of bone. Amer. J. Roentgenol. 58, 291-306
(1947).
- Scott R. K. : Tumours of bone N. Z. med. J. 49, 644 (1950)
- Simmons C. C. Bone sarcoma, factors influencing prognosis. Surg. Gyn.
Obst. 68, 67-75 (1939)
- Sirsat M. V. : Sarcoma of bone. Indian J. Surg. 18, 1 (1956)
- Stout A. P. J. Amer. Med. Assoc. 118, 968-970 (1942)
- Swenson P. C. and
Stout A. P. : Amer. J. Roentgenol. 50, 334 (1943)

- Tröll A. : Das Sarkom in den langen Röhrenknochen mit besonderer Berücksichtigung des Traumas für die Ätiologie. Langenbe Arch. Klin. Chir. 163, 2 (1930)
- Uehlinger E. : Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 62, 368 (1956)
- Valls J., Valls J. E.
Schajowicz: Reticulosarcoma del radio. Reo de ortop. y traumatol. 14, 169-176 (1945)
- Valls J.,
Muscol and Schajowicz F. : Reticulum cell sarcoma of bone. J. Bone Surg. Brit. 34, B4, 588-598 (1952)
- Vitali H. P. : Arch. orthop. Unfall-chir. 52 (1960)
- Arch. orthop. Unfall-chir. 52 (1961)
- Münch. med. Wochenschrift (1962)
- Münch. med. Wochenschrift 10, 514 (1963)
- Walther H. E. : Krebsmetastasen. Basel: Schwabe 1948
- Warren S. and
Picena J. P. : Reticulum cell sarcoma of lymphnodes. Amer. J. Path. 17, 385-394 (1941)
- Wieland E. : Virchows Arch. 166, 103-157 (1909)
- Windholz F. : Arch. Path. 42, 206-213 (1946)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Chefarzt Priv. Doz. Dr. Dr. S. KARNBAUM für die freundliche Überlassung des Themas meinen besonderen Dank aussprechen sowie für die Anregungen und die liebenswürdige Anleitung bei der Anfertigung der Arbeit.

Auch Herrn Dr. H. VITTALI möchte ich hiermit meinen Dank aussprechen.

Dem Direktor der Chirurgischen Klinik der Universität München, Herrn Professor Dr. R. ZENKER, gilt mein Dank für die Überlassung von Krankenblättern aus der Chirurgischen Klinik.

L E B E N S L A U F

Am 17. November 1936 wurde ich, Brigitte Wezel, geb. Bieler, als Tochter des Pfarrers Peter Bieler und seiner Ehefrau Waltraud, geb. Petsch in Canton/China geboren. Dort besuchte ich in den Jahren 1942 - 1945 die Grundschule. 1946 wurden wir aus China repatriert. Mein Vater wurde als Pfarrer in Kayh bei Herrenberg angestellt. Von dort aus besuchte ich die Oberrealschule in Herrenberg. 1949 wurde mein Vater nach Gerstetten bei Heidenheim versetzt. Ich kam auf das Mädchengymnasium in Heidenheim. Ab Mai 1954 besuchte ich das Aufbaugymnasium in Großsachsenheim und legte dort März 1956 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1956 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Tübingen. Ich studierte dort zwei Semester und wechselte dann an die Universität München. Hier beendete ich das Studium mit dem Staatsexamen im September 1962.

Vom Januar 1963 bis September 1963 arbeitete ich dann als Medizinalassistentin auf der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses in Erkelenz. Vom November 1963 bis Februar 1964 war ich an dem Zentral Röntgeninstitut des Schwabinger Krankenhauses, München tätig. Anschließend wechselte ich auf die Interen Abteilung im gleichen Haus über.

